

**Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung bei nierentransplantierten  
Patienten zur Risikoeinschätzung der Transplantatfunktion und  
kardiovaskulärer Ereignisse**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sylvia Barbara Bocker  
geboren am 08.08.1980 in Jena

**Abkürzungsverzeichnis**

+pW	positiver prädiktiver Wert
-pW	negativer prädiktiver Wert
AAD	durchschnittliche absolute Abweichung (average absolute deviation)
Abb.	Abbildung
ABDM	ambulante Blutdruckmessung
ACE	ACE-Hemmer
AM	antihypertensive Medikation
AMI	akuter Myokardinfarkt
AT1	AT1-Rezeptorblocker
BD	Blutdruck (mmHg)
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
CI	Calcineurin-Inhibitor
CMV	Zytomegalie-Virus
CVI	zerebrovaskuläre Insuffizienz
diast.	diastolisch
GN	Glomerulonephritis
HLA	Human Leukocyte Antigen
ISH	International Society of Hypertension
J	Jahr
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KHK	koronare Herzkrankheit
KreaCl	Kreatinin-Clearance (ml/min)
MD	Mitteldruck (mmHg)
MM	Mismatch
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
p	Signifikanz
PD	Pulsdruck (mmHg)
p <sub>b</sub>	Prozent beobachtete Übereinstimmung
r	Korrelationskoeffizient
RAS	Renin-Angiotensin-System
S	Standardabweichung

SBDM	Sprechstundenblutdruckmessung
Se	Sensitivität
SeKrea	Serumkreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )
Sp	Spezifität
syst.	systolisch
Tab.	Tabelle
TIA	transistorisch ischämische Attacke
Tx	Nierentransplantation
WHO	World Health Organization
ZR	Zeitraum in Monaten

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>3</b>
2.1 Historische Aspekte.....	3
2.1.1 Historische Aspekte zur Blutdruckmessung.....	3
2.1.2 Historische Aspekte zur Therapie des Bluthochdrucks.....	4
2.2 Hypertonie – Epidemiologie, Grenzwerte und Empfehlungen .....	4
2.3 Chronische Niereninsuffizienz.....	9
2.3.1 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz.....	10
2.3.2 Blutdruckprobleme bei Nierentransplantierten.....	11
2.4 Vorteile der ABDM gegenüber der SBDM.....	12
<b>3. Ziele der Arbeit.....</b>	<b>14</b>
<b>4. Patienten und Methoden.....</b>	<b>15</b>
4.1 Datenerfassung.....	15
4.1.1 Standardisierte „Variablen-Checkliste“ zur Datenerhebung.....	15
4.1.2 Patienten- und Spendercharakteristika zum Zeitpunkt der Transplantation...	15
4.1.3 Longitudinale Beobachtung.....	16
4.1.4 Medikation.....	17
4.1.5 Laboruntersuchungen.....	18
4.1.6 Anamnese-Erhebung.....	18
4.2 ABDM.....	18
4.3 Transplantatfunktion.....	20
4.4 Therapeutische Ziele .....	20
4.5 Datenauswertung.....	20
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
5.1 Patientencharakteristika.....	22
5.1.1 Mismatch-Verteilung.....	24
5.1.2 Renale Diagnose.....	24
5.1.3 Immunsuppressive Medikation.....	24
5.2 Mittleres Blutdruckniveau pro Zeitabschnitt.....	25
5.3 Häufigkeit der verschiedenen Hypertonieformen nach Transplantation.....	29
5.4 Dipperverhalten nach Transplantation.....	30
5.5 Korrelation zwischen SBDM und ABDM.....	31

5.6 Bedeutung des initialen Blutdruckniveaus der SBDM und ABDM.....	32
5.6.1 Korrelation zwischen SBDM aus dem 1. Quartal und nachfolgenden Zeitabschnitten.....	32
5.6.2 Longitudinaler Blutdruckverlauf bei initialen Normotonikern und Hypertonikern.....	34
5.6.3 Veränderung der Blutdruckklassifikation laut ABDM.....	38
5.7 SBDM-Werte als Indikation für die Durchführung einer ABDM.....	38
5.8 Einfluss einer frühzeitigen ABDM auf den Blutdruckverlauf.....	40
5.9 Diagnoseübereinstimmung und Vorhersagbarkeit von Hypertonie nach Messmethode.....	42
5.10 Blutdruck in Abhängigkeit von der antihypertensiven Medikation.....	44
5.11 Blutdruck in Abhängigkeit vom Mismatch.....	48
5.12 Verlauf der Kreatinin-Clearance.....	50
5.13 Korrelation zwischen Nierenfunktion und Blutdruckwerten.....	51
5.14 Nierenfunktion in Abhängigkeit vom initialen und aktuellen Blutdruck .....	52
5.15 Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit vom Dipperverhalten.....	58
5.16 Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit von antihypertensiver Medikation.....	59
5.17 Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit vom Mismatch.....	60
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>63</b>
6.1 Transplantatnephropathie.....	63
6.2 SBDM und ABDM.....	63
6.2.1 Allgemeines.....	63
6.2.2 Blutdruckverlauf.....	64
6.2.3 Korrelation zwischen SBDM und ABDM.....	68
6.2.4 Vorhersage der ABDM durch die SBDM.....	69
6.3 Einfluss der antihypertensiven Medikation auf den Blutdruck.....	70
6.4 Einfluss des Bluthochdrucks auf die Kreatinin-Clearance.....	71
6.5 Einfluss der antihypertensiven Medikation auf die Kreatinin-Clearance.....	73
6.6 Einfluss des Mismatches auf den Blutdruck und die Kreatinin-Clearance.....	74
6.7 Einschränkungen der Studie.....	75
<b>7. Schlussfolgerung.....</b>	<b>76</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>88</b>
9.1 Posterpräsentationen.....	88

9.2 Datenerhebungsbogen.....	89
<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>
<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>91</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>92</b>

### **1. Zusammenfassung**

Die Transplantatnephropathie stellt eine häufige Komplikation nach Nierentransplantation (Tx) dar. Die Ursachen können immunologischer und nicht immunologischer Art sein. Die arterielle Hypertonie ist die häufigste nicht immunologische Ursache für das chronische Transplantatversagen. Sie kann mit Hilfe der Sprechstundenblutdruckmessung (SBDM) und der ambulanten Blutdruckmessung (ABDM) untersucht werden.

Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, den Blutdruck (BD) nierentransplantierte Patienten in Abhängigkeit von der Messart zu bewerten und den Einfluss auf das Transplantatüberleben zu ermitteln. Die Kreatinin-Clearance (KreaCl) spiegelt die Transplantatfunktion wider. Der Einfluss der verschiedenen Blutdruckparameter, der antihypertensiven Medikation und des Mismatches (MM) auf die KreaCl wurde bis 5 Jahre nach Tx analysiert.

In die retrospektive Studie wurden 104 Patienten, davon 36 weiblich, mit einem Altersdurchschnitt von  $48,0 \pm 13,2$  Jahren einbezogen. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren mindestens zwei ABDMs in den ersten 5 Jahren nach Tx. Im Mittel waren 3,3 ABDMs pro Patient erfolgt. In den ersten 2 Jahren erfolgte die Datenerhebung des BDs vierteljährlich, danach jährlich. Für die SBDM waren die Daten bis zum 3. Jahr nach Tx fast vollständig. Die Bewertung des BDs erfolgte nach den Kriterien des Guidelines-Committee der European Society of Hypertension – European Society of Cardiology 2003. Die Laborparameter und klinischen Ereignisse wurden parallel zum BD erhoben.

Es fand sich ein signifikanter Abfall des BDs bis zum 5. Jahr nach Tx. Der systolische (syst.) BD aus SBDM und Tag-ABDM fiel auf normotone Werte ab, nachts blieben die Werte leicht hyperten (SBDM initial:  $144,3 \pm 15,6$  mmHg, 5. Jahr:  $135,7 \pm 16,5$  mmHg; Tag-ABDM initial:  $144,2 \pm 12,1$  mmHg, 5. Jahr:  $126,7 \pm 11,3$  mmHg; Nacht-ABDM initial:  $147,8 \pm 13,4$  mmHg, 5. Jahr:  $121,6 \pm 11,8$  mmHg). Der diastolische (diast.) BD war am Tag schon ab dem 1. Quartal nach Tx normoton, nachts fiel er von hypertonen auf normotone Werte ab (SBDM initial:  $84,6 \pm 10,7$  mmHg, 5. Jahr:  $81,9 \pm 9,5$  mmHg; Tag-ABDM initial:  $84,9 \pm 8,7$  mmHg, 5. Jahr:  $77,2 \pm 6,6$  mmHg; Nacht-ABDM initial:  $85,9 \pm 10,7$  mmHg, 5. Jahr:  $72,0 \pm 6,2$  mmHg). Anders als in der Literatur beschrieben waren nur 13,3% bis 29,4% der Patienten Dipper.

Die SBDM-Werte lagen konstant über den Werten der ABDM, der BD wurde mit der SBDM oft überschätzt. Die Korrelation zwischen beiden Messarten war geringer ausgeprägt als in anderen Studien (Tag-ABDM: syst.  $r=0,473$  und diast.  $r=0,513$ ). Ein in der ABDM nachgewiesener Hypertonus wurde nur mit einer Sensitivität von 0,70 mit Hilfe der SBDM erkannt.

Das initiale Blutdruckniveau war entscheidend für den Verlauf des BDs. In der SBDM hypertone Patienten hatten später zwar einen normotonen, aber zumeist signifikant höheren syst. BD und Pulsdruck (syst.:  $139,5 \pm 13,9$  mmHg und Pulsdruck:  $54,0 \pm 11,5$  mmHg) als initiale Normotoniker (syst.:  $130,5 \pm 9,2$  mmHg und Pulsdruck:  $47,5 \pm 6,7$  mmHg). Patienten mit initial diast. Hypertonie hatten auch später einen höheren diast. BD ( $83,5 \pm 6,9$  mmHg) im Gegensatz zu Patienten mit diast. Normotonie ( $81,0 \pm 7,4$  mmHg). Eine initiale ABDM-Durchführung beeinflusste den späteren Verlauf der SBDM nicht.

Laut SBDM hatten Patienten mit mehreren Antihypertensiva einen im Verlauf höheren medianen syst. BD (initial:  $146,0 \pm 12,6$  mmHg, 5. Jahr  $140,5 \pm 12,1$  mmHg) als Patienten mit wenigen (initial:  $138,5 \pm 11,5$  mmHg, 5. Jahr:  $130,0 \pm 12,3$  mmHg). In der multivariaten linearen Regressionsanalyse fand sich dieser Zusammenhang nur zwischen antihypertensiver Medikation und syst. BD der initialen ABDM.

Ein konstanter signifikanter Einfluss des MMs auf den BD konnte nicht nachgewiesen werden, aber in der Regressionsanalyse hatte ein niedriges MM einen 6,6 mmHg niedrigeren initialen syst. BD nachts zur Folge.

Nach einem initialen Abfall der KreaCl von  $75,0 \pm 25,0$  ml/min auf  $64,7 \pm 23,2$  ml/min hielt sich diese auf konstantem Niveau. Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen der KreaCl und dem BD. In der Regressionsanalyse zeigte sich erst 5 Jahre nach Tx ein Einfluss des nächtlichen und des 24h-Blutdrucks auf die KreaCl. Patienten mit einem 1 mmHg höheren nächtlichen syst. BD hatten eine 1,9 ml/min niedrigere KreaCl, aber ein 1 mmHg niedrigerer diast. BD führte, wie in der neuesten Literatur beschrieben, ebenso zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion um 4,2 ml/min. Der in der Literatur beschriebene Einfluss des Dipper-Status' auf die Nierenfunktion konnte nicht nachgewiesen werden. Auch konnte kein positiver Effekt durch die Gabe von Renin-Angiotensin-System blockierenden Substanzen gefunden werden. Ein niedriges MM hatte im Gegensatz zu anderen Literaturangaben laut Regressionsanalyse erst im 5. Jahr nach Tx einen signifikanten positiven Einfluss auf die Nierenfunktion.

Insgesamt wird durch diese Untersuchung bestätigt, dass der BD für die Transplantatfunktion eine entscheidende Rolle spielt. Eine Optimierung des BDs nach Tx ist wichtig. Hierbei kann die ABDM nicht durch die SBDM ersetzt werden.



## 2. Einleitung

### 2.1 Historische Aspekte

#### 2.1.1 Historische Aspekte der Blutdruckmessung

Das Blutdruckmessen gehört zu den wichtigsten Methoden der ärztlichen Diagnostik.

Die 1628 publizierte Entdeckung des großen Blutkreislaufes durch **William Harvey** (1578-1657) und der Nachweis von **Niels Stensen** (1638-1686) aus dem Jahr 1664, dass es sich beim Herzen um eine Art Muskelpumpe handelt, schufen die Voraussetzungen für das Messen des BDs.

Der Engländer **Stephen Hales** (1677-1761) beschrieb 1733 erstmalig eine blutige Blutdruckmessung in der Arteria carotis eines Pferdes. Da diese Methode nicht auf den Menschen übertragen werden konnte, blieb sie zunächst ohne Einfluss in der Medizin.

Der Franzose **Poiseuille** (1799-1869) entwickelte 1828 in Paris im Rahmen seiner Doktorarbeit das Poiseuille-Gerät. Dieses Quecksilbermanometer wurde 1856 erstmals vom französischen Arzt **Faivre** (1827-1879) im Rahmen einer Gliedmaßenamputation genutzt. Dabei ergaben sich an 3 Patienten Blutdruckwerte um 120mmHg.

1847 entwickelte **Ludwig** einen Kymographen zur Registrierung des arteriellen Druckes.

Das erste nicht invasive Blutdruckmessgerät konzipierte der Tübinger Physiologe **Vierordt** im Jahr 1853. Größere Verbreitung fand jedoch das 1880 von **Sigfried von Basch** (1837-1905) konstruierte Sphygmomanometer. Mit Hilfe einer wassergefüllten Blase wurde der Puls am Handgelenk zum Verschwinden gebracht und der dazu benötigte Druck an einem Quecksilbermanometer abgelesen. Basch selbst lobte seine Erfindung als vorzügliches Instrument, um "die Organe in ihrer vollen Tätigkeit zu belauschen." Doch die Interpretation der Blutdruckwerte blieb zunächst umstritten. Noch zur Jahrhundertwende glaubten einige Ärzte, der BD sei Maß für die Herzkraft - nicht Herzarbeit -, und ein hoher BD daher Ausdruck für Gesundheit.

1896 stellte der Italiener **Scipione Riva Rocci** (1863-1937) in Turin sein Blutdruckmessgerät vor. Dieses bestand aus einer aufblasbaren Oberarmmanschette und einem Quecksilbermanometer. Der BD wurde palpatorisch über der Arteria brachialis ermittelt.

Riva Roccis Methode wurde 1905 vom russischen Militärarzt **Nikolai Korotkow** (1874-1920) durch die Auskultation von Schwingungsgeräuschen über der Arteria brachialis während des Entlüftens der Blutdruckmanschette zur Bestimmung des syst. und diast. BDs verbessert. Diese im Wesentlichen unveränderte Methode wird bis heute im klinischen Alltag angewendet.

In den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Messgeräte zur Langzeitblutdruckmessung entwickelt. Die ersten tragbaren Geräte funktionierten halbautomatisch, sie mussten vom Patienten manuell aufgepumpt werden. Die Korotkow-Geräusche wurden mit Hilfe eines Mikrophons über der Arteria brachialis registriert und auf Magnetbänder aufgezeichnet. Die technische Weiterentwicklung der Langzeitblutdruckmessgeräte führte zu einer Verkleinerung und Gewichtsminimierung sowie eine Verminderung der Pumpgeräusche. Teilweise wurde die auskultatorische Messmethode durch das oszillometrische Verfahren ersetzt. Diese Fortschritte haben wesentlich zur Verbesserung der Akzeptanz der Langzeitblutdruckmessung beim Patienten beigetragen. Dadurch kann mit der heutigen Generation von Messgeräten die Diagnostik und Therapiekontrolle von Hypertoniepatienten entscheidend intensiviert und verbessert werden.

### ***2.1.2 Historische Aspekte der Therapie des Bluthochdrucks***

Erste pharmakologische Interventionsmöglichkeiten zur Therapie des Bluthochdrucks standen den Medizinern seit den 50er Jahren mit Diuretika zur Verfügung.

Betarezeptorblocker konnten erstmals 1964 zur Therapie von Hypertoniepatienten eingesetzt werden. Weitere Bluthochdruckmedikamente wurden entwickelt. Aus der antihypertensiven Therapie der 70er und 80er Jahre mit relativ einfachem und starrem Stufenschema entstand eine variabel anpassbare Therapie mit verschiedenen neuen Pharmaka. So gehören seit Ende der 80er Jahre ACE-Hemmer weltweit zu den Medikamenten der ersten Wahl in der Behandlung der Hypertonie. Weiterhin nehmen Calcium-Antagonisten seit über 30 Jahren einen hohen Stellenwert in der Bluthochdrucktherapie ein. 2002 bewertete die Deutsche Hochdruckliga AT1-Rezeptorantagonisten als gleichwertig mit den o.g. Medikamenten-Klassen.

Mit den durch die WHO empfohlenen Substanzklassen gelingt die Normalisierung des BDs bei ca. 50% aller behandelten Patienten. Wenn mit Hilfe einer Monotherapie keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden kann, ist eine variable Kombination von Medikamenten erforderlich (Jacob 2001).

### **2.2 Hypertonie – Epidemiologie, Grenzwerte und Empfehlungen**

Für die Behandlung der Hypertonie als häufigster Erkrankung in der westlichen Welt stehen dem Arzt für die Therapie eine Vielzahl von nicht medikamentösen Maßnahmen und pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. „... Trotzdem ist der Grad der Erkennung keineswegs als optimal einzuschätzen, ganz zu schweigen vom

Behandlungsergebnis. 30 – 40% Normotonie unter den behandelten Patienten sind ungenügend angesichts der enormen Bedeutung hypertoner Blutdruckwerte für zerebro- und kardiovaskuläre Komplikationen, wie Schlaganfall, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz. Die Gründe für diese Defizite dürften mannigfaltig sein, angefangen von mangelnder Patienten-Compliance bis hin zur Inkonsequenz und zu lückenhaften Kenntnissen in der Therapigestaltung durch den behandelnden Arzt. ...“ Dies schrieb Prof. Dr. med. Dr. h. c. W. Siegenthaler im Geleitwort zu dem Buch „Hypertonie. Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen.“ (1999) von Scholze.

Dieser stellte fest, dass der Bluthochdruck heute zu den häufigsten Erkrankungen gehört. Allein in Deutschland gehen Hochrechnungen von ca. 16 Mio. Patienten aus, wovon zurzeit etwa 10 Mio. ärztlich behandelt werden (Scholze 1999).

Der BD in der Bevölkerung weist eine Normalverteilung auf, womit jede Klassifizierung in Normotonie / Hypertonie willkürlich ist und keine deutliche biologische oder pathophysiologische Schwelle widerspiegelt, sondern der Festlegung von klinischen Stadien dient (Trenkwalder 2000).

Im klinischen Alltag hat sich die Definition nach den Werten der SBDM durchgesetzt. Die WHO / ISH 2003 definiert die Hypertonie als einen BD syst. und / oder diast.  $\geq 140\text{mmHg}$  /  $90\text{mmHg}$ , wobei mindestens 3 Messungen an 2 verschiedenen Tagen erforderlich sind (Whitworth 2003).

Es wird die essentielle Hypertonie ohne erkennbare Ursache für den Bluthochdruck (ca. 90-95%) von den sekundären Hypertonieformen (5-10%) mit renaler, endokriner, kardiovaskulärer, pulmonaler, zerebraler oder iatrogener Ursache abgegrenzt.

Außerdem charakterisiert man die Hypertonie in:

- isoliert syst. Hypertonie (syst. BD  $\geq 140\text{mmHg}$ , diast. BD  $< 90\text{mmHg}$ )
- isoliert diast. Hypertonie (syst. BD  $< 140\text{mmHg}$ , diast. BD  $\geq 90\text{mmHg}$ )
- kombiniert syst.-diast. Hypertonie (syst. BD  $\geq 140\text{mmHg}$ , diast. BD  $\geq 90\text{mmHg}$ )

Laut Trenkwalder 2000 herrscht bei jüngeren Hypertonikern die kombinierte Hypertonie vor, die isoliert syst. Hypertonie („Altershypertonie“) mit eindeutigen Krankheitswert überwiegt im höheren Lebensalter ( $> 60$  Jahre).

Heute ersetzt eine exakte WHO- / ISH-Klassifikation der Blutdruckwerte die alten Bezeichnungen „milde, mittlere und schwere“ Hypertonie. Sie wurde in die Guidelines der

European Society of Hypertension – European Society of Cardiology 2003 übernommen (Tab. 1).

Tab. 1: Blutdruckklassifikation (Guidelines der European Society of Hypertension – European Society of Cardiology 2003)

Klassifikation	syst. BD (mmHg)		diast. BD (mmHg)
optimal	< 120	und	< 80
normal	120-129	und	80-85
hoch normal	130-139	oder	85-89
<u>Hypertonie</u>			
Stufe 1 Hypertonie (leicht)	140-159	oder	90-99
Stufe 2 Hypertonie (mittel)	160-179	oder	100-109
Stufe 3 Hypertonie (stark)	≥ 180	oder	≥ 110
isoliert syst. Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Zusätzlich wird der BD laut WHO / ISH nach klinischen Aspekten unterschieden in eine Hypertonie:

- ohne Endorganschäden (Grad 1 nach alter Nomenklatur)
- mit Endorganschäden (Grad 2)
  - hypertensive Herzkrankheit
  - Proteinurie / kompensierte chronische Niereninsuffizienz
  - Fundus hypertonicus I und II
  - Plaquebildung in großen Gefäßen, Endotheldysfunktion
- mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen (Grad 3)
  - Herz: Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz
  - Niere: diabetische Nephropathie, Niereninsuffizienz
  - Auge: Fundus hypertonicus III und IV mit Blutungen oder Papillenödem
  - ZNS: TIA, ischämischer Hirninfarkt, Hirnblutung
  - Gefäße: periphere arterielle Verschlusskrankheit, Aortendissektion

Der praktische Wert der WHO-definierten hypertonen Blutdruckwerte ist eingeschränkt, da Einflussfaktoren wie Lebensalter oder körperliche Aktivität keine Berücksichtigung finden.

Epidemiologische Studien belegen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und kardiovaskulären bzw. zerebrovaskulären Komplikationen (Giles 2006,

Holzgreve 2006, Pickering et al. 2005, Pickering 2005, Trenkwalder et al. 1999). Die arterielle Hypertonie ist ein eigenständiger und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls, der KHK sowie der Herz- und Niereninsuffizienz (Frost und Hajjar 2005). Laut WHO haben circa 600 Millionen Menschen mit Hypertonie ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zu erleiden. Es gibt allerdings keinen Schwellenwert des BDs, an dem das Risiko sprunghaft steigt. Das individuelle Risiko wird entscheidend vom Vorliegen anderer Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus, aber auch positiver Familienanamnese, Alter > 60 Jahre, männliches Geschlecht oder Postmenopausenstatus bei Frauen, Übergewicht und körperlicher Inaktivität beeinflusst (Franklin et al. 2005). Auch das Vorliegen von Endorganschäden erhöht das Risiko eines Hypertoniepatienten, weitere Herz-Kreislauf-Komplikationen zu erleiden (Trenkwalder 2000).

So gut wie alle großen bevölkerungsbezogenen Studien und Langzeit-Interventionsstudien beruhen auf Daten der SBDM. Im klinischen Alltag hat sich diese nach der Methode von Riva-Rocci / Korotkow durchgesetzt.

Hierbei sind einige Grundsätze zu beachten:

- Standardmessung im Sitzen, bei Erstmessung an beiden Armen und Beinen
- vor der Messung ausreichende Ruhephase von mindestens 5 Minuten
- ruhige Umgebung während der Messung
- Arm von Kleidung befreien, sodass eine Stauung des Oberarmes vermieden wird
- luftleere Manschette eng am entblößten Oberarm anlegen und Ventil schließen
- Oberarm entspannt, etwa in Herzhöhe platzieren
- Stethoscopmembran überprüfen, indem man leicht darauf klopft
- Membrankopf leicht auf die Haut über der Arteria brachialis drücken
- passende Manschette 30mmHg stärker aufpumpen als Pulsgeräusche hörbar sind
- langsame Ablassgeschwindigkeit bis 3mmHg pro Sekunde
- sobald der erste Ton hörbar wird, den syst. Wert ablesen
- beim letzten pulssynchronen Ton den diast. Wert ablesen
- bis auf 2mmHg genau ablesen (Cave: Endziffernpräferenz)
- vollständige Entleerung der Manschette und Wiederholungsmessung frühestens nach einer Minute

Ergänzt wird die SBDM bei bestimmten Indikationen durch die ABDM. Mit der ABDM wird u.a. der bekannten Blutdruckvariabilität sowohl des Gesunden als auch besonders des Hypertonikers Rechnung getragen (Lüders, 2007, Seeman et al. 2004, Jacob 2001). Generell liegt das Blutdruckniveau bei Gesunden und Patienten mit essentieller Hypertonie durch Aktivität tagsüber deutlich höher als nachts während des Schlafes (White et al. 2005).

Die ABDM erfasst den durchschnittlichen BD über 24 Stunden, das Ausmaß der physiologischen nächtlichen Blutdrucksenkung (Dipping) und des frühmorgendlichen Blutdruckanstieges. Besonders hohe oder niedrige Einzelwerte und die langfristige Blutdruckvariabilität werden aufgezeichnet (Lüders 2007, Punzi 1998, Staessen et al. 1997).

Zwar korrelieren die Blutdruckwerte der ABDM besser mit Endorganschäden und der Rückbildung dieser Veränderungen als die der SBDM (Pierdomenico et al. 2005, Clement et al. 2003, Björklund et al. 2003), es fehlen jedoch prospektive Studien, die unter Therapiekontrolle mit ABDM einen Behandlungsvorteil gegenüber der konventionellen SBDM bezüglich Morbidität und Mortalität der Hypertonie belegen.

Indikationen für die Durchführung einer ABDM sind:

- Unterschiede zwischen den Werten der Blutdruckselbstmessung und SBDM in der Praxis von syst. 20mmHg und diast. 10mmHg
- Missverhältnis zwischen Höhe der SBDM und Organschäden
- Verdacht auf aufgehobenes zirkadianes Profil bzw. erhöhte Blutdruckwerte in der Nacht mit
  - a) sekundärer Hypertonie (renale Hypertonie, einschließlich diabetischer Nephropathie und renovaskulärer Hypertonie, endokrine Hochdruckformen)
  - b) Schwangerschaftshypertonie und Präeklampsie
  - c) Schlaf-Apnoe-Syndrom
  - d) Nieren- und Herztransplantation
- trotz adäquater Therapie und Compliance unzureichende Blutdrucksenkung
- keine Regression von Endorganschäden trotz 6- bis 12-monatiger guter Blutdruckeinstellung
- Verdacht auf Nebenwirkungen durch überschießende Blutdrucksenkung
- Verdacht auf krisenhafte Blutdrucksteigerungen

Nach den Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga gelten in Deutschland für syst. und diast. ABDM-Werte folgende obere Normgrenzen:

- Tag-ABDM: 135mmHg / 85mmHg
- Nacht-ABDM: 120mmHg / 75mmHg
- 24h-ABDM: 130mmHg / 80mmHg

(Lüders et al. 2005)

### 2.3 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist die Folge einer dauerhaften Störung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren. Als Folge können harnpflichtige Substanzen, Elektrolyte und Wasser nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden. Ebenso ist die Sekretion der Hormone Renin, Prostaglandin, Erythropoetin und der aktiven Form von Vitamin D beeinträchtigt.

Mit Hilfe der KreaCl kann die Nierenfunktion untersucht werden. Diese gibt dasjenige Blutplasmavolumen (in ml) an, das pro Minute durch die Niere von Serumkreatinin (in  $\mu\text{mol/l}$ ) befreit wird. Kreatinin ist ein stark basisches Stoffwechselprodukt, das im Muskelgewebe entsteht. Die KreaCl ist außerdem abhängig vom Alter und vom Geschlecht. Der Normalwert liegt ca. zwischen 80 bis 120ml/min.

Die chronische Niereninsuffizienz kann anhand der KreaCl in Stadien eingeteilt werden (nach K/DOQI). KreaCl:

- $\geq 90\text{ml/min}$ : Stadium 1; mit normaler oder leicht erhöhter glomerulärer Filtrationsrate
- $60 - 89\text{ml/min}$ : Stadium 2; geringgradiger Funktionsverlust
- $30 - 59\text{ml/min}$ : Stadium 3; mittelgradiger Funktionsverlust
- $15 - 29\text{ml/min}$ : Stadium 4; hochgradiger Funktionsverlust
- $< 15\text{ml/min}$ : Stadium 5; Nierenversagen

Neben uncharakteristischen Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit und Leistungsschwäche kommt es mit fortschreitender Niereninsuffizienz zu weiteren Komplikationen, z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, Störungen des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts.

Zahlreiche angeborene oder erworbene Erkrankungen der Niere können die Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz sein. Zu den häufigsten Grunderkrankungen, die zur

Dialysepflichtigkeit führen, zählen Glomerulonephritisformen, Diabetes mellitus, interstitielle Erkrankungen, vaskuläre Nephropathien und kongenitale Zystennieren.

2005 wurden 87151 niereninsuffiziente Patienten mittels einer chronischen Nierenersatztherapie behandelt, dies entspricht einer Prävalenz von 1057 pro eine Million Einwohner. Bei 16766 Patienten trat 2005 erstmals eine Niereninsuffizienz auf, die Inzidenz lag bei 203 pro eine Million Einwohner (QuaSi Niere Jahresbericht 2005 / 2006).

### 2.3.1 Therapie der chronischen Niereninsuffizienz

Um eine Progredienz der Niereninsuffizienz zu verhindern oder zu verzögern, sollte mit einer konservativen Therapie begonnen werden. Diese besteht aus der Behandlung der Grundkrankheit, die zur Insuffizienz führt. Die Progression des Nierenversagens sollte mit Hilfe einer ausreichenden Diurese und einer Salz- und Eiweiß beschränkten Diät aufgehalten werden.

Im terminalen Stadium der chronischen Niereninsuffizienz muss die verlorene Nierenfunktion mit Hilfe von Dialyseverfahren oder durch eine Tx ersetzt werden. Neben den extrakorporalen Blutreinigungsverfahren, zu denen die Hämodialyse (HD), die Hämofiltration (HF) und Hämodiafiltration (HDF) gehören, gibt es die Peritonealdialyse. Diese kann automatisch (APD) bzw. intermittierend (IPD) oder kontinuierlich ambulant (CAPD) erfolgen. Abbildung 1 zeigt die Anteile der verschiedenen Dialyseverfahren von 63427 Patienten, die im Jahr 2005 in Deutschland dialysiert wurden.

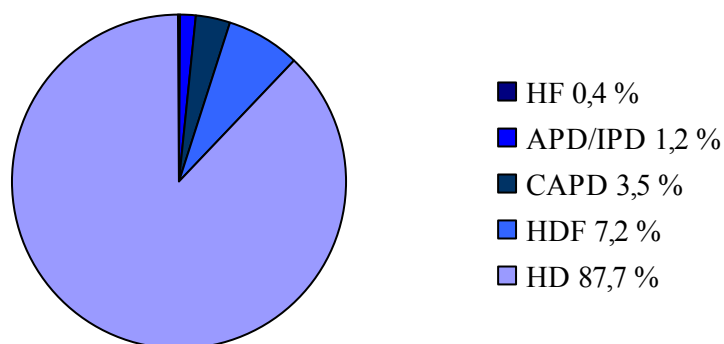


Abb. 1: Anteil der Dialyseverfahren 2005 in Deutschland von  $n = 63427$  Dialysepatienten (nach QuaSi Niere Jahresbericht 2005 / 2006)

Dialysebehandlungen sind immer zeitaufwendig und schränken die Patienten in ihrer Lebensqualität sehr ein. Viele Patienten hoffen daher auf eine baldige Tx (Yildirim 2006).



Diese stellt heute als natürliches Nierenersatzverfahren ein therapeutisches Standardverfahren zur Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz dar. Sie erfolgt als allogene Leichen-, Verwandten- oder Nichtverwandten-Nierentransplantation.

Im Durchschnitt warteten die Patienten, die im Jahr 2005 transplantiert wurden, 40 Monate auf eine Organspende. Die maximale Wartezeit lag bei fast 15 Jahren. Nach Angaben von Eurotransplant und der Deutschen Stiftung Organtransplantation standen im Jahr 2005 aus Deutschland 8853 Patienten auf der Warteliste für eine Tx. Im Verlauf des Jahres wurden 2730 Patienten neu zur Tx gemeldet und 2712 Patienten transplantiert. Die Anzahl der Neuanmeldungen überschritt damit erneut die Anzahl der Transplantationen (QuaSi Niere Jahresbericht 2005 / 2006).

Gründe für die sich ständig vergrößernden Wartelisten liegen in der großzügigeren Indikationsstellung zur Tx im höheren Lebensalter, der Zunahme von Patienten mit Diabetes mellitus im terminalen Stadium der diabetischen Nephropathie und der steigenden Anzahl von Patienten mit Transplantatverlust.

Obwohl die Tx ein effizientes Verfahren zum Nierenersatz darstellt, können Probleme in der frühen und späten Posttransplantationsphase auftreten. Neben Blutungen, Gefäßthrombosen, Ureterstenosen, Lymphozelen und bakteriellen Infektionen zählt auch die akute Transplantatabstoßung zu den frühen Komplikationen. Diese kann mit der heutigen immunsuppressiven Therapie gut beherrscht werden. In der späten Posttransplantationsphase treten virale Infektionen v.a. mit dem CM-Virus in den Vordergrund. Weiterhin kann es zum Auftreten bzw. zur Verschlechterung einer arteriellen Hypertonie kommen. Seit dem Einsatz von Cyclosporin A zeigt sich in der Langzeitnachsorge eine deutliche Verbesserung der Nierenfunktion im 1. Jahr nach Tx. Die Langzeitprognose hat sich aber kaum geändert. Eine chronische Transplantatabstoßung kann auftreten. Hierbei kommt es zu einem schleichenden Funktionsverlust der Transplantatniere verbunden mit Hypertonie und Proteinurie. Ein weiterer Grund für den Transplantatverlust ist die erneute Manifestation der Grundkrankheit im Transplantat. (Schmidt 2006)

### ***2.3.2 Blutdruckprobleme bei Nierentransplantierten***

Die chronische Transplantat-Nephropathie ist einer der Hauptgründe für den Transplantatverlust bei nierentransplantierten Patienten. Obwohl die Ursachen dieser Komplikation multifaktoriell sind (z.B. immunologische Faktoren, Alter des Empfängers und des Spenders, Geschlecht, Rasse u.a.), haben Studien gezeigt, dass die bei nierentransplantierten Patienten häufig auftretende arterielle Hypertonie (Wadei et al. 2007,

Mitsneces und Portman 2003, Kelm-Kahl 2003, Pilecki et al. 2002, Morgan et al. 2001) einer der Hauptrisikofaktoren für die Verschlechterung der Transplantatfunktion bzw. für das Transplantatversagen ist (Haydar et al. 2004, Oliveras et al. 2003, Covic et al. 2002, Sorof et al. 2000).

Beide, syst. und diast. BD, korrelieren stark mit dem Transplantatüberleben (Covic et al. 2003, Zhang et al. 2003, Klag et al. 1996), wobei auch bei steigendem syst. BD unabhängig vom diast. BD die Überlebenszeit sinkt. Der Einfluss des syst. BDs konnte für Patienten mit und ohne antihypertensiver Therapie bewiesen werden (Opelz et al. 1998).

Eine optimale Behandlung des Bluthochdrucks kann das Risiko der chronischen Transplantat-Nephropathie verringern (Kooman et al. 2001). Die Behandlung wird gewöhnlich mit den Blutdruckwerten aus der SBDM kontrolliert. Jedoch kann die SBDM bei nierentransplantierten Patienten die Ergebnisse der 24h-ABDM z.B. aufgrund des Weißkittel-Effekts (Sorof et al. 2000), der Einnahme antihypertensiver Medikamente, der vom Untersucher abhängigen Faktoren oder der gestörten Tagesrhythmik des BDs über- oder unterschätzen (Covic et al. 2003, Textor et al. 2003, Gerin et al. 2001, Schwartz et al. 2000), d.h., die Messung des Sprechstundenblutdrucks ist für die Therapieeinstellung nicht immer ausreichend (Oliveras et al. 2004, Khan et al. 2000, Portaluppi 1991).

### **2.4 Vorteile der ABDM gegenüber der SBDM**

Mit Hilfe der ABDM können einige dieser Fehlerquellen ausgeschaltet werden, sie ist der SBDM weit überlegen (Hansen et al. 2005, Jacob et al. 2004, Seeman et al. 2004, Covic et al. 2004, Mange et al. 2004, Giordano et al. 2000). Diese Methode ist weitgehend unabhängig vom Untersucher, eine Weißkittelhypertonie oder eine maskierte Hypertonie können ausgeschlossen werden (Kato et al. 2007). Zur Auswertung erhält der Untersucher das 24h-Blutdruckprofil des Patienten. Die Art der Hypertonie kann eingeschätzt werden; Non-Dipping, was bei chronisch nierenkranken Patienten häufig ist und zu Endorganschäden führt, wird erkannt (Stenehjem und Os 2004, Covic et al. 2003, Toprak et al. 2003, McGregor et al. 2001, Covic und Goldsmith 1999). Der Arzt hat wesentlich mehr Informationen, die er bei der Blutdruckeinstellung des Patienten nutzen kann (Calzolari et al. 1998). Folglich zeigen der BD und damit auch die Nierenfunktion einen günstigeren Verlauf (Haydar et al. 2004, Fernandez-Vega et al. 2001). Insbesondere die Langzeitprognose erfordert zuverlässige Vorhersagemöglichkeiten, ebenso wie die Ausrichtung der antihypertensiven Therapie an sicheren Entscheidungskriterien.

Für Patienten mit essentieller Hypertonie wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass die ABDM besser das kardiovaskuläre Risiko, also das Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall, Arterienverschluss, linksventrikulärer Hypertrophie und schließlich auch die kardiovaskuläre Mortalität vorhersagt als eine SBDM (Peixoto und White 2002, Kooman et al. 2001, Covic et al. 2000, Lipkin et al. 1993). Bei Nierentransplantierten ist die antihypertensive Therapie eine wesentliche, wirksame Maßnahme zur Kontrolle und zum Erhalt der Transplantatfunktion unabhängig von der Immunsuppression (Oliveras et al. 2004, McGregor et al. 2001, Klag et al. 1996).

Chronisch Nierenkranke haben im fortgeschrittenen Stadium nahezu alle eine arterielle Hypertonie. Bei Nierentransplantierten besteht diese zu 60-80% Prozent unverändert fort (Oliveras et al. 2004, Seeman et al. 2004, Fernandez-Vega et al. 2001). Die Patienten kommen nach der Tx regelmäßig zur Untersuchung mit dem Ziel einer klinischen Kontrolle einschließlich der Kontrolle des BDs. Dabei wird die ABDM nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes eingesetzt, ohne dass bisher eindeutig klar ist, welchen Nutzen diese Methode im Vergleich zur SBDM hat und wann bzw. unter welchen Umständen der Einsatz empfohlen werden kann bzw. notwendig ist (Gavrilovici et al. 2004). Schließlich gibt es für Nierentransplantierte keine definierten Normalwerte für den BD nach ABDM, die als Ziel anzustreben sind, da sich die Werte mit der Zeit nach der Tx ändern können (Zhang et al. 2003).

### **3. Ziele der Arbeit**

Bei den meisten terminal niereninsuffizienten Patienten ist ein erhöhter BD bekannt. Die Hypertonie stellt eine der häufigsten Komplikationen nach Tx dar. Folgeerkrankungen sind unter anderem Transplantatnephropathie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Insuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Demzufolge ist eine Überwachung des BDs Nierentransplantierter besonders wichtig.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, ob eine frühzeitig durchgeführte ABDM und ein im weiteren Verlauf durch ABDM kontrollierter BD zu einer suffizienten Therapie hinsichtlich des BDs geführt haben. Besonderes Interesse gilt dabei der Nierenfunktion.

Es soll geprüft werden, ob die ABDM eine bessere Einschätzung der arteriellen Hypertonie nach Tx erlaubt als die SBDM und ob sie zur Kontrolle des BDs und damit für eine optimale antihypertensive Therapie erforderlich ist. Dass die ABDM nicht durch eine SBDM ersetzt werden kann, soll unterstrichen werden.

Außerdem soll untersucht werden, ob die Prognose hinsichtlich des BDs abhängig vom initialen Blutdruckniveau in ABDM bzw. SBDM ist.

Die Frage, ob mit Hilfe der Blutdruckdaten das Risiko für eine progrediente Transplantatdysfunktion besser eingeschätzt werden kann, soll beantwortet werden.

Es werden bei Patienten nach Tx folgende Parameter und deren Zusammenhänge ausgewertet:

1. Wie verhalten sich syst. und diast. BD aus ABDM und SBDM im Verlauf bis 5 Jahre nach Tx?
2. Wie verhalten sich Mitteldruck und Pulsdruck aus ABDM und SBDM im Verlauf nach Tx?
3. Wie verhalten sich die Tagesblutdruckwerte im Vergleich zu den Nachtwerten?
4. Korrelieren die ABDM-Werte mit den Werten aus der SBDM?
5. Kann der BD aus der SBDM die Werte aus der ABDM vorhersagen?
6. Bestimmt das initiale Blutdruckniveau den weiteren Verlauf des BDs?
7. Wie verhält sich der BD in Abhängigkeit von der antihypertensiven Medikation?
8. Ist der BD abhängig vom MM?
9. Ist die Nierenfunktion abhängig vom BD?
10. Ist die Nierenfunktion abhängig von der antihypertensiven Medikation?
11. Ist die Nierenfunktion abhängig vom MM?

### 4. Patienten und Methoden

#### 4.1 Datenerfassung

Die Untersuchung erfolgte als retrospektive Kohortenstudie. Es wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Einschlusskriterien: - Tx im Zeitraum von Januar 1991 bis Januar 2002  
- mindestens 2 gültige ABDMs während der ersten 5 Jahre nach Tx

Ausschlusskriterien: - Patienten mit akutem Transplantatverlust im Beobachtungszeitraum  
- Tx nicht im Zentrum der FSU Jena erfolgt  
- unvollständige klinische Daten

Unter diesen Voraussetzungen wurden die Krankengeschichten von 104 der insgesamt 575 innerhalb des Untersuchungszeitraums nierentransplantierten Patienten der Nephrologischen Ambulanz der Klinik für Innere Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena ausgewertet. Es handelte sich um 68 Männer und 36 Frauen im Alter zwischen 19 und 74 Jahren ( $\bar{x} = 48,0$  Jahre).

(Die Datenerhebungsbögen zu Anamnese und Befunden befinden sich im Anhang unter 9.2.)

##### **4.1.1 Standardisierte „Variablen-Checkliste“ zur Datenerhebung**

Es wurde eine standardisierte „Variablen-Checkliste“ zur Datenerhebung ausgearbeitet. Als Datenquellen dienten die Transplantations- und die Ambulanzakte der Patienten. Darin fanden sich die Anamnesebögen, Laborbefunde, Arztbriefe, SBDM-Werte und ABDM-Protokolle. Folgende Parameter wurden erfasst:

##### **4.1.2 Patienten- und Spendercharakteristika zum Zeitpunkt der Transplantation**

Folgende Daten wurden den Krankenunterlagen entnommen:

- *Empfänger:*
  - renale Diagnose (Diese wurde auf der Grundlage anamnestischer Angaben, bildgebender Verfahren und histologischer Befunde der Nierenbiopsie gestellt.)
  - Alter bei Tx
  - Geschlecht

- Körpergröße
- Körpergewicht
- Krankheitsdauer der renalen Grunderkrankung
- Dialysedauer vor Tx
- Anzahl der Tx
- Zytomegalie-Virus (CMV)-Status
- *Spender:*
  - Alter
  - Geschlecht
  - CMV-Status
- *Transplantationsdaten:*
  - Transplantationsdatum
  - Lebend- oder Kadaver-Spenderniere
  - letzte Panel-Reaktivität
  - HLA-Mismatch (A, B, DR)

### **4.1.3 Longitudinale Beobachtung**

Vom Zeitpunkt der Tx bis 5 Jahre danach wurden unterschiedliche Zeitabschnitte definiert. Innerhalb der ersten 2 Jahre nach Tx wurden die Patienten engmaschig kontrolliert, die Blutdruckparameter aus der SBDM und der ABDM wurden vierteljährlich erhoben. In den folgenden 3 Jahren erfolgte die Untersuchung jährlich. Innerhalb der Zeiträume wurden jeweils 2 Messungen gemittelt. Lagen mehr als 2 Messungen in einem ZR vor, wurden der erste und mittlere Wert berücksichtigt. Aus der SBDM konnten syst. und diast. Blutdruckwerte erhoben werden, aus der ABDM zusätzlich Mitteldruck und Pulsdruck. Die ABDM-Werte entsprachen einer Stichprobe aus der Studienpopulation im jeweiligen Zeitraum, da pro Patient minimal 2, maximal 7 Messungen während des Untersuchungszeitraumes, im Mittel 3,3 ABDMs erfolgt sind. Somit konnte keine Verlaufsbetrachtung des BDs mit Hilfe der ABDM erfolgen. Es war die freie Entscheidung des behandelnden Arztes, mit welcher Indikation eine ABDM durchgeführt wurde. Die SBDM-Werte sind bis zum 3. Jahr nach Tx für 100 Patienten vollständig.

Die Erhebung der Laborparameter und der klinischen Ereignisse erfolgte parallel zu den Blutdruckdaten. Im 2. Beobachtungsjahr wurden diese Befunde halbjährlich erhoben. Pro Zeitraum wurde entsprechend der Vorgaben entweder der höchste oder niedrigste Wert notiert.

Im jeweiligen Zeitraum wurden erhoben:

- Blutdruckwerte aus SBDM und ABDM
- klinische Ereignisse wie:
  - Abstoßungsreaktionen
  - kardiovaskuläre Ereignisse (akuter Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Insuffizienz)
  - Auftreten von Diabetes mellitus nach Tx
- Körpergewicht
- Laboruntersuchungen:
  - Hämoglobin
  - Hämatokrit
  - Serumkreatinin
  - Urinvolumen
  - Proteine im Urin

### **4.1.4 Medikation**

Die Medikamentenanamnese erfolgte mit Hilfe der Patientenakten der Transplantationsambulanz.

Folgende Medikamente wurden in die Bewertung einbezogen:

- *Immunsuppressiva*: Der Einsatz von Immunsuppressiva war notwendig, um eine akute Rejektion und chronische Transplantatdysfunktion zu verhindern. Folgende Präparate kamen zum Einsatz:
  - Prednisolon (Decortin, Urbason)
  - Cyclosporin A (Sandimmun)
  - Tacrolimus (FK 506)
  - Azathioprin (Imurek)
  - Mycophenolat mofetil (CellCept)
  - Sirolimus

Dokumentiert wurde die immunsuppressive Medikation initial, am Ende des 1. Quartals und am Ende des 1., 3. und 5. Jahres.

Bei den Transplantierten wurde kein einheitliches immunsuppressives Konzept verfolgt. Es gab neben Patienten mit Mono- und Kombinationstherapien auch Transplantierte, bei denen wegen Medikamentenunverträglichkeit ein Wechsel zwischen den verschiedenen Präparaten

erfolgte. So wurden in einigen Fällen im Laufe der Behandlung alle immunsuppressiven Medikamente in verschiedenen Kombinationen und Dosierungen angewendet.

- *Antihypertensiva*: Mit Hilfe folgender Antihypertensiva wurde der BD der Patienten behandelt:
  - Diuretika
  - $\beta$ -Rezeptorblocker
  - Calcium-Antagonisten
  - ACE-Hemmer
  - AT1-Rezeptorantagonisten
  - $\alpha$ -Rezeptorblocker
  - zentral wirksame Antihypertensiva
  - Minoxidil

Dokumentiert wurde die antihypertensive Medikation des Patienten am Ende des 1. Quartals und jeweils am Ende des 1. bis 5. Jahres.

### ***4.1.5 Laboruntersuchungen***

Die Laborwerte (Hämoglobin, Hämatokrit, Serumkreatinin, Protein im Sammelurin) wurden im Institut für Klinische Chemie- und Laboratoriumsdiagnostik der Friedrich-Schiller-Universität Jena nach Standardverfahren bzw. mit kommerziellen Kits bestimmt.

### ***4.1.6 Anamnese-Erhebung***

Daten zum Krankheitsverlauf wie Abstoßungsreaktion, akuter Myokardinfarkt oder Diabetes mellitus wurden den Patientenakten aus der Transplantationsambulanz entnommen.

## **4.2 ABDM**

Die ABDM erfolgte mit dem Space-Labs<sup>®</sup> - Gerät (Modell 90207, Redmont Inc., Washington, USA).

Dieses Gerät arbeitet nach der oszillometrischen Methode voll automatisch. Die Messungen erfolgen selbständig in definierten Zeitabständen (tags im 20 Minuten-, nachts im 30 Minuten-Abstand). Syst. und diast. BD sowie die Herzfrequenz des Patienten werden ermittelt, gespeichert und am Ende der Messung auf einen Computer übertragen, um dort ausgewertet zu werden.



Die oszillometrische Methode basiert auf der Verwendung von Druckoszillationen in der Blutdruckmanschette zur Ermittlung der Blutdruckwerte und nicht auf der Messung der Korotkow-Geräusche, wie in der SBDM. Die Auswahl der passenden Blutdruckmanschette für den Patienten ist für die korrekte Messung des BDs von großer Bedeutung, da mit zu kleinen Manschetten zu hohe und mit zu großen Manschetten zu niedrige Blutdruckwerte gemessen werden. Die im Inneren der Manschette befindliche Luftblase muss dabei mindestens die Hälfte des Armes umfassen.

Es wurden folgende Grenzen für die Tag-Nacht-Rhythmik festgelegt:

Tag: 06 – 22 Uhr

Nacht: 22 – 06 Uhr

Aus den ABDM-Protokollen wurden folgende Parameter der Tag-, Nacht- und 24h-ABDM entnommen:

- syst. BD
- diast. BD
- Mitteldruck
- Puldruck
- Herzfrequenz

Als Dipper wurden Patienten mit einem Verhältnis von ABDM Mitteldruck (Nacht) / Mitteldruck (Tag)  $< 0,9$  definiert.

Die Blutdruckmessungen während der Sprechstunde erfolgten standardgemäß mit einem Sphygmomanometer. Mitteldruck (MD) und Pulsdruck (PD) wurden nach folgenden Formeln berechnet ( $p_D$  = diastolischer Druck;  $p_S$  = systolischer Druck):

- $MD = p_D + (p_S - p_D) / 3$
- $PD = p_S - p_D$

### **4.3 Transplantatfunktion**

Die Transplantatfunktion wurde mit Hilfe der KreaCl evaluiert. Diese wurde mit der Formel von Cockroft und Gault berechnet:

[Alter in J; KG = Körpergewicht in kg; SeKrea = Serumkreatinin in  $\mu\text{mol/l}$ ]

- $\text{KreaCl} = (140 - \text{Alter}) * \text{KG} / (0,814 * \text{SeKrea})$

Bei Frauen wurde der Wert aufgrund ihrer geringeren Muskelmasse mit 0,85 multipliziert.

### **4.4 Therapeutische Ziele**

Das therapeutische Ziel der Betreuung der Transplantierten ist die Stabilisierung der Transplantatfunktion. Dazu gehören therapeutische Entscheidungen hinsichtlich der Blutdruckeinstellung nach dem Guidelines-Committee der European Society of Hypertension – European Society of Cardiology 2003. Zielwerte für den BD waren für die SBDM < 140mmHg / 90mmHg und für die 24h-ABDM < 130mmHg / 80mmHg. Außerdem sollten kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse durch medikamentöse Beeinflussung von Risikofaktoren und der infolge der chronischen Niereninsuffizienz vorhandenen klinischen Probleme vermieden werden. Überprüft wurden diese Ziele mit regelmäßiger SBDM, anfangs mindestens vierteljährlich, später jährlich und mit der ABDM. Diese erfolgte oft in unregelmäßigen Abständen.

Immunsuppressiva wurden laut European Best Practise Guidelines verordnet. Ziel war es, eine gute Transplantatfunktion zu erhalten und Abstoßungsreaktionen zu vermeiden. Nebenwirkungen, wie ein sich entwickelnder Diabetes mellitus oder eine Osteoporose sollten gering gehalten werden und wurden gegebenenfalls behandelt.

### **4.5 Datenauswertung**

Alle Daten wurden mit Hilfe eines Computers gespeichert und mittels der Tabellenkalkulationsprogramme Excel® Version 2003 und SPSS® Version 14.0 verwaltet und statistisch ausgewertet.

Die Untersuchung der Messwerteverteilung wurde mit dem Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test und bei Gruppengrößen < 50 mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Es wurden Mittelwerte, Mediane, Standardabweichung bzw. durchschnittliche absolute Abweichung (AAD) für sämtliche Blutdruckparameter und die KreaCl berechnet.

Korrelationen wurden nach Pearson berechnet. Sie wurden von niedrig ( $r < 0,4$ ) über mittelgradig ( $0,4 < r < 0,6$ ) bis hochgradig ( $r > 0,6$ ) eingestuft.

Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte und Prozente der Übereinstimmung wurden mit Hilfe von Kreuztabellen berechnet.

Um statistische Signifikanz in Unterschieden zwischen Gruppen zu beweisen, wurde diese mit dem Student t-Test für unabhängige Stichproben und bei nicht vorhandener Normalverteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Signifikante intraindividuelle Veränderungen von Parametern im Untersuchungszeitraum wurden mit dem Student t-Test bei gepaarten Stichproben nachgewiesen. Korrelationsberechnungen wurden mit Signifikanzen bestätigt.

Der Zusammenhang zwischen mehreren Parametern wurde mit der multivariaten linearen Regressionsanalyse nachgewiesen.

Statistische Signifikanzen bei Gruppenunterschieden und Korrelationen wurden unter Verwendung von p-Werten gekennzeichnet:

- $p > 0,05$  nicht signifikant
- $p < 0,05$  signifikant
- $p < 0,01$  hochsignifikant

Zur grafischen Darstellung verschiedener Sachverhalte fanden Liniendiagramme mit interpolierten Linien Anwendung. Für longitudinale Verläufe wurden die Werte pro Zeitraum und Gruppe gemittelt. Auf das Einfügen von Fehlerbalken ins Diagramm wurde wegen der besseren Übersicht verzichtet. Standardabweichung bzw. durchschnittliche absolute Abweichung wurden in Tabellen extra aufgeführt.

Für bestimmte Berechnungen wurden Zeiträume, z.B. das 3. und 4., 5. und 6., 7. und 8. Quartal zu Halbjahres-Abschnitten weiter zusammengefasst und neue Mittelwerte gebildet. So erhöhte sich im weiter gefassten Zeitraum die Fallzahl und damit z.B. auch die Anzahl der Korrelationspaare. Die Aussagekraft stieg an.

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Patientencharakteristika**

Insgesamt wurden 104 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 36 (34,6%) Frauen, der Altersdurchschnitt betrug 48,0 Jahre, der mittlere BMI 24,4kg/m<sup>2</sup>.

In der Studienpopulation befanden sich 93 Ersttransplantierte (90,3%) und 91 Patienten (87,5%), die eine Leichenspende erhielten. Das durchschnittliche Spenderalter betrug 46,1 Jahre, 48 (47,1%) Spender waren weiblich. Das mittlere MM betrug 3,4.

Die häufigste Erkrankung, die zur chronischen Niereninsuffizienz mit Tx geführt hatte, war bei 65 Patienten (62,5%) die chronische Glomerulonephritis (GN).

Bei 44 Patienten (42,3%) kam es im Untersuchungszeitraum zu mindestens einer Rejektion.

6 (5,8%) Patienten hatten schon vor der Tx einen Diabetes mellitus, post transplantationem kamen 12 weitere hinzu.

Von kardiovaskulären Ereignissen wurde ein akuter Myokardinfarkt bei 6 Patienten (5,8%) erfasst, bei 4 Patienten (3,8%) trat dieses Ereignis vor, bei 2 Patienten (1,9%) nach der Tx auf. Bei keinem Patienten wurde eine zerebrovaskuläre Insuffizienz diagnostiziert.

Die Charakteristika der Patienten finden sich in Tabelle 2.

*Tab. 2: Patientencharakteristika*

Merkmal	Mittelwert / Anteil	Vorhandene Angaben
<b>Maße</b>		
Alter ( <i>in J</i> )	48,0±13,2	104
Anteil weibliches Geschlecht	36 (34,6%)	104
Gewicht ( <i>in kg</i> )	72,4±13,6	74
Größe ( <i>in m</i> )	1,7±0,1	103
BMI ( <i>in kg/m<sup>2</sup></i> )	24,4±3,1	74
<b>Renale Diagnosen</b>		
chronische GN	65 (62,5%)	104
interstitielle Nephropathie	8 (7,7%)	104
diabetische Nephropathie	2 (1,9%)	104
Glomerulosklerose	3 (2,9%)	104
polyzystische Nierendegeneration	12 (11,5%)	104
Sonstige	29 (27,9%)	104
Nephrektomie	15 (14,4%)	104
<b>Transplantationsdaten</b>		
Krankheitsdauer vor Tx ( <i>in J</i> )	16,2±10,5	88
Dialysejahre vor Tx ( <i>in J</i> )	3,1±2,2	92
Dialysejahre Zweittransplantierte ( <i>in J</i> )	3,7±3,5	10
Letzte Panel-Reaktivität ( <i>in %</i> )	3,2±10,2	80
MM 0-6	3,4±1,3	102
Anteil Zweittransplantierte	10 (9,7%)	103
Lebendspende	13 (12,5%)	104
Alter Spender ( <i>in J</i> )	46,1±16,8	99
Anteil weibliche Spender	48 (47,1%)	102
CMV positive Empfänger	59 (57,3%)	103
CMV positive Spender	53 (53%)	100
<b>Erkrankungen</b>		
Diabetes vor Tx	6 (5,8%)	104
Diabetes nach Tx	18 (17,3%)	104
Rejektion	44 (42,3%)	104
Akuter Myokardinfarkt vor Tx	4 (3,8%)	104
Akuter Myokardinfarkt nach Tx	2 (1,9%)	104
Zerebrovaskuläre Insuffizienz	0 (0%)	104

### 5.1.1 Mismatch-Verteilung

Die Verteilung der MMs bei Tx findet sich in Tabelle 3. Bei den meisten Patienten lagen 3 bzw. 4 Fehlübereinstimmungen an den HLA-Loci A, B und DR vor.

Tab. 3: Verteilung der MMs der Studienpopulation

	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM
n=102	1	5	18	30	30	10	8
Anteil	(1%)	(4,9%)	(17,6%)	(29,4%)	(29,4%)	(9,8%)	(7,8%)

### 5.1.2 Renale Diagnose

Die renalen Diagnosen wurden auf der Grundlage histologischer Befunde der Nierenbiopsie bzw. bildgebender Verfahren und anamnestischer Angaben gestellt. Sie sind in Tabelle 2 zu finden.

Bei 15 Patienten ist eine Nephrektomie durchgeführt worden.

### 5.1.3 Immunsuppressive Medikation

Innerhalb des 1. Quartals erhielten 103 Patienten (99,0%) Steroide und Calcineurin-Inhibitoren (CI). Etwa gleich viele Patienten, 49 (47,1%) und 48 (46,2%), erhielten Imurek bzw. Cellcept. Nach 3 Jahren waren noch 74 Patienten (72,6%) auf Steroide eingestellt. Im 1. Quartal nach Tx erhielten 97,1% der Patienten gleichzeitig Calcineurin-Inhibitoren und zusätzlich ein weiteres Immunsuppressivum, nach 3 Jahren 93,1%. (Tab. 4)

Tab. 4: Verteilung der verschiedenen verordneten Immunsuppressiva in der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

Medikation ZR	Korti- koide	Sand- immun	Prograf	CI- gesamt	Imurek	Cell- Cept	Siroli- mus	Basili- ximab
1-3 (n=104)	103 (99,0%)	90 (86,5%)	13 (12,5%)	103 (99,0%)	49 (47,1%)	48 (46,2%)	6 (5,8%)	6 (5,8%)
> 36 (n=102)	74 (72,6%)	53 (52,0%)	48 (47,1%)	101 (99,0%)	33 (32,4%)	63 (61,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)

## **5.2 Mittleres Blutdruckniveau pro Zeitabschnitt**

Der BD wurde mit Hilfe der SBDM und der ABDM kontrolliert. Ab der Tx erfolgte mindestens vierteljährlich, nach dem 2. Jahr post transplantationem jährlich eine SBDM. Pro Zeitraum konnten für die Studienpopulation Mittelwerte aus 2 Messungen des BDs gebildet werden. Die ABDM wurde im gesamten Erhebungszeitraum der Studie pro Patient 2- bis maximal 7-, im Mittel 3,3-mal durchgeführt. Daher handelt es sich im jeweiligen Zeitraum um gemittelte Stichprobenergebnisse und nicht um einen Mittelwert der gesamten Studienpopulation.

Im Verlauf von 5 Jahren sanken die Blutdruckmittelwerte der gesamten Studienpopulation sukzessive. Zu den verschiedenen Messzeiträumen lag eine Normalverteilung der Messwerte vor. Der Blutdruckabfall der SBDM und der Tag- bzw. Nacht-ABDM war für jeden Parameter signifikant ( $p < 0,01$ ).

Der syst. BD aus SBDM und Tag-ABDM fiel vom hypertonen auf normotones Niveau, nachts hatten die Patienten noch 5 Jahre nach Tx leicht hypertone Blutdruckwerte. Der mittlere diast. BD blieb im gesamten Untersuchungszeitraum laut SBDM und Tag-ABDM normoton, nachts fiel er von anfangs hypertonem auf normotones Niveau ab. Der größte Abfall des BDs war in der Nacht-ABDM zu verzeichnen. Hier sanken die syst. Werte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums um 26mmHg und die diast. Werte um 14mmHg. Die syst. und diast. ABDM-Werte am Tag sanken um 18mmHg bzw. 8mmHg, in der SBDM um 9mmHg bzw. 3mmHg. Für Mitteldruck (MD) und Pulsdruck (PD) verhielt sich der Blutdruckabfall ähnlich, tags 13mmHg bzw. 11mmHg und nachts 20mmHg bzw. 13mmHg. Die longitudinalen Blutdruckverläufe sind in den Abbildungen 2 - 5 dargestellt. Die Mittelwerte der jeweiligen Blutdruckparameter mit Standardabweichung (S) sind in Tab. 5 aufgeführt.

Die gemittelten Tag-ABDM-Werte aller Patienten für den syst., diast. und den Mitteldruck lagen ab dem 2. Quartal immer über den Nacht-ABDM-Werten. Für den diast. BD war dieser Unterschied im t-Test in 7 Zeiträumen signifikant. Im Gegensatz dazu lag der Pulsdruck nachts teilweise höher als am Tag ( $p > 0,05$ ).

Ebenso verhielt es sich im Vergleich der SBDM-Werte mit den Tag-ABDM-Werten. Die gemittelten SBDM-Werte lagen für den syst., diast. und den Mitteldruck immer höher als die Tag-ABDM-Werte, dieser Unterschied war am deutlichsten für die syst. Werte ausgeprägt (im 2., 3. und 8. Quartal und ab dem 3. Jahr nach Tx  $p < 0,05$ ).

In Tabelle 6 sind die Werte aus dem t-Test zur Bewertung des Unterschieds zwischen SBDM und Tag-ABDM bzw. Tag-ABDM und Nacht-ABDM aufgeführt.

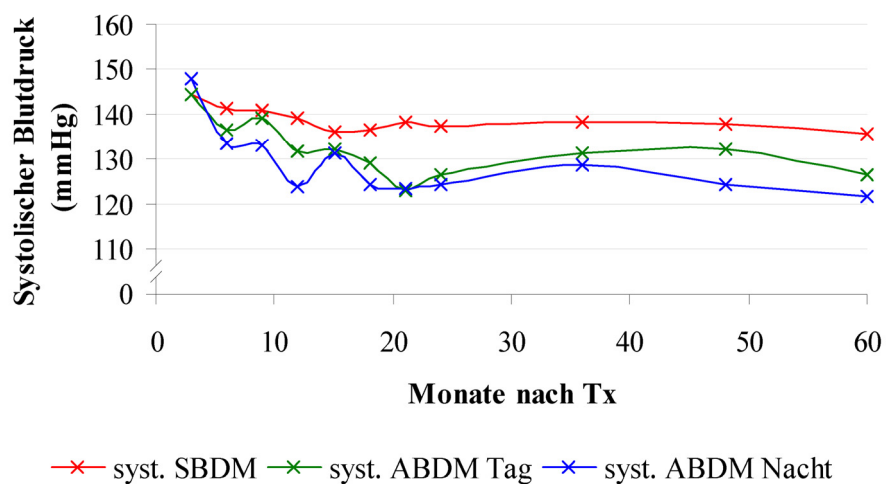


Abb. 2: Verlauf des syst. BDs aus SBDM und ABDM

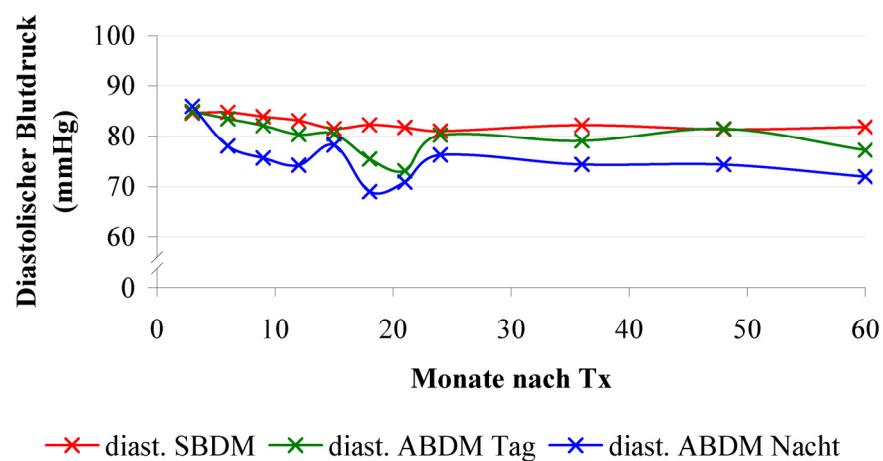


Abb. 3: Verlauf des diast. BDs aus SBDM und ABDM

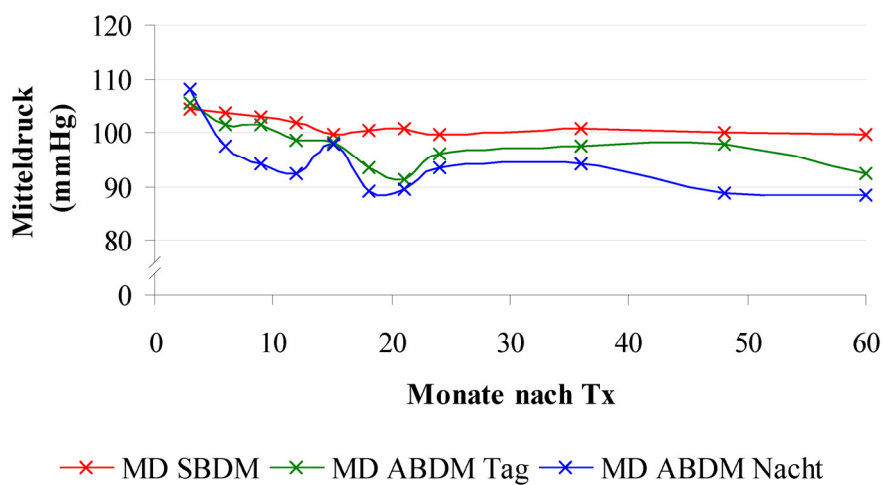


Abb. 4: Verlauf des MDs aus SBDM und ABDM



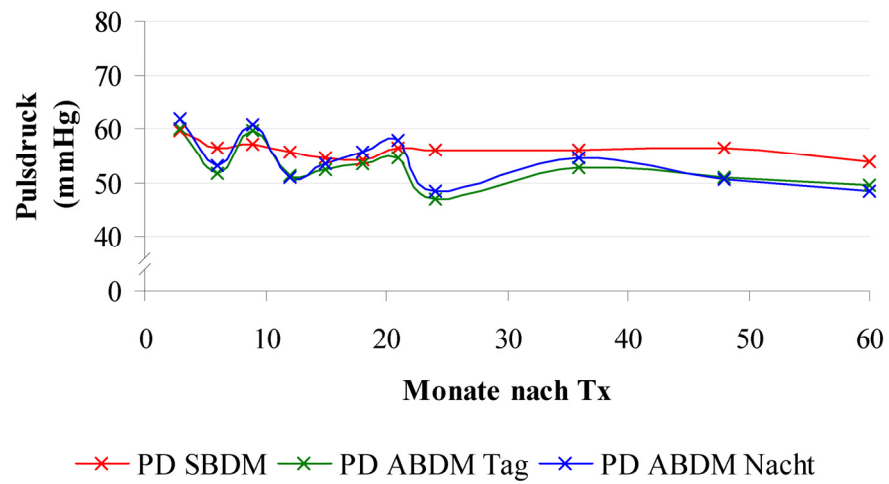


Abb.5: Verlauf des PDs aus SBDM und ABDM

*Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichung (S) des longitudinalen BDs (in mmHg) in Abhängigkeit von Blutdruckmessart, Tageszeit und Zeitraum nach Tx*

	ZR	syst. BD	S	diast. BD	S	MD	S	PD	S
SBDM	1-3	144,26	15,62	84,61	10,70	104,50	10,60	59,65	14,28
	4-6	141,13	19,38	84,77	11,15	103,56	12,46	56,36	15,42
	7-9	141,02	21,65	83,91	10,72	102,94	12,54	57,12	18,45
	10-12	138,95	19,20	83,11	10,80	101,72	11,99	55,84	16,01
	13-15	136,10	18,91	81,53	12,29	99,72	12,88	54,57	15,59
	16-18	136,47	19,11	82,28	11,32	100,35	12,20	54,18	16,17
	19-21	138,36	21,88	81,79	11,97	100,64	13,77	56,57	17,17
	22-24	137,26	16,30	81,03	11,21	99,77	10,87	56,23	15,64
	25-36	138,33	17,80	82,23	10,59	100,93	11,45	56,11	14,91
	37-48	137,65	15,03	81,37	9,81	100,13	9,79	56,28	14,00
	49-60	135,69	16,47	81,87	9,45	99,81	10,38	53,82	13,78
ABDM	1-3	144,23	12,06	84,92	8,66	105,66	8,34	60,20	10,82
Tag	4-6	136,68	13,35	83,50	7,71	101,54	8,09	51,64	9,92
	7-9	139,00	9,77	82,11	6,70	101,41	6,61	59,78	8,83
	10-12	131,93	11,51	80,33	4,76	98,57	6,37	51,20	9,31
	13-15	132,32	12,22	80,46	8,37	98,13	7,79	52,57	4,12
	16-18	128,94	14,09	75,50	8,47	93,71	8,95	53,55	12,09
	19-21	123,20	13,71	73,13	8,91	91,27	10,03	54,80	15,16
	22-24	126,54	13,47	80,25	9,58	96,21	10,18	47,20	7,82
	25-36	131,41	10,82	79,11	8,14	97,50	9,17	52,68	8,78
	37-48	132,25	12,10	81,48	7,93	98,00	8,52	50,91	9,98
	49-60	126,67	11,26	77,24	6,56	92,37	6,01	49,43	8,08
ABDM	1-3	147,84	13,43	85,94	10,67	108,18	10,39	61,84	10,16
Nacht	4-6	133,65	18,32	78,09	9,90	97,65	12,74	53,06	11,23
	7-9	133,00	14,35	75,69	9,46	94,30	9,21	60,88	10,89
	10-12	123,80	9,88	74,27	6,62	92,43	5,44	51,00	8,15
	13-15	131,25	11,99	78,25	10,07	97,75	10,74	53,57	8,06
	16-18	124,38	14,38	69,03	8,35	89,33	10,23	55,60	13,14
	19-21	123,27	18,14	70,93	10,67	89,73	11,06	58,00	9,30
	22-24	124,54	12,68	76,29	7,83	93,43	5,03	48,40	10,69
	25-36	128,58	15,00	74,42	9,95	94,41	11,66	54,47	10,29
	37-48	124,20	11,79	74,37	8,93	88,85	8,95	50,69	8,76
	49-60	121,62	11,84	71,98	6,16	88,43	6,57	48,50	7,09

Tab. 6: t-Test zur Bewertung des Unterschieds zwischen SBDM und Tag-ABDM bzw. Tag-ABDM und Nacht-ABDM in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

	ZR	syst. BD	diast. BD	MD	PD
SBDM und Tag-ABDM	1-3	0,372	0,915	0,710	0,403
	4-6	0,030	0,195	0,150	0,392
	7-9	0,020	0,129	0,059	0,026
	10-12	0,246	0,425	0,717	0,575
	13-15	0,294	0,782	0,690	0,659
	16-18	0,127	0,100	0,134	0,031
	19-21	0,122	0,065	0,162	0,256
	22-24	0,018	0,014	0,108	0,681
	25-36	0,001	0,014	0,126	0,088
	37-48	0,000	0,056	0,159	0,014
	49-60	0,013	0,196	0,393	0,251
Tag-ABDM und Nacht-ABDM	1-3	0,004	0,187	0,009	0,110
	4-6	0,088	0,000	0,028	0,296
	7-9	0,013	0,001	0,002	0,276
	10-12	0,003	0,001	0,009	0,866
	13-15	0,693	0,255	0,910	0,633
	16-18	0,067	0,002	0,129	0,222
	19-21	0,982	0,104	0,455	0,370
	22-24	0,550	0,095	0,529	0,643
	25-36	0,084	0,000	0,107	0,091
	37-48	0,000	0,000	0,000	0,885
	49-60	0,014	0,001	0,016	0,530

### 5.3 Häufigkeit der verschiedenen Hypertonieformen nach Transplantation

Der Bluthochdruck aus der SBDM wurde in syst. und diast. Hypertonie aufgeschlüsselt (Tab. 7). Im Mittel hatten 5-mal so viele Patienten eine isolierte syst. Hypertonie als eine diast. Hypertonie. Mit im Mittel 48,8% waren die meisten Patienten normoton. Der Anteil der Normotoniker nahm mit Abstand nach Tx zu, der Anteil der Patienten mit syst.-diast. Hypertonie ab. In Tabelle 8 ist die Aufschlüsselung der Hypertonie nach ABDM-Parametern zu finden. Am Tag wurden mit Abstand von Tx immer mehr Patienten normoton. Auch laut ABDM ist eine isolierte diast. Hypertonie insgesamt selten. Zu Beginn war nachts kein Patient normoton, über 80% hatten eine syst.-diast. Hypertonie. Der Anteil der nächtlichen Normotoniker schwankte und war kleiner als am Tag.

Tab. 7: Blutdruckverhalten laut SBDM differenziert nach syst. und diast. Hypertonie (in %) in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

ZR	1- 3	4- 6	6- 9	10- 12	13- 15	16- 18	19- 21	22- 24	25- 36	37- 48	49- 60	MW
s↑ d↑	26,9	22,3	20,8	21,9	20,2	18,3	17,9	17,5	18,0	13,0	13,2	19,1
s↑ d→	31,7	28,2	27,7	26,0	21,3	26,9	32,1	27,5	24,0	28,3	23,5	27,0
s→ d↑	4,8	5,8	8,9	4,2	4,5	3,2	4,8	3,8	7,0	3,3	5,9	5,1
s→ d→	36,5	43,7	42,6	47,9	53,9	51,5	45,2	51,3	51,0	55,4	57,4	48,8
n	104	103	101	96	89	93	84	80	100	92	68	91,8

s = syst.; d = diast., ↑ = hyperton; → = normoton

Tab. 8: Blutdruckverhalten laut ABDM differenziert nach syst. und diast. Hypertonie (in %) in Abhängigkeit von Tageszeit und Zeitraum nach Tx

ZR	1- 3	4- 6	8- 9	10- 12	13- 15	16- 18	19- 21	22- 24	25- 36	37- 48	59- 60	MW
Tag												
s↑ d↑	44,3	35,3	28,6	13,3	28,6	11,8	0,0	8,3	15,6	32,3	4,8	20,3
s↑ d→	31,6	20,6	35,7	26,7	21,4	23,5	26,7	8,3	28,1	16,1	9,5	22,6
s→ d↑	3,8	5,9	0,0	0,0	6,7	5,9	6,7	16,7	9,4	6,5	14,3	6,9
s→ d→	20,3	38,2	35,7	60,0	42,9	55,6	66,7	66,7	46,9	45,2	71,4	50,0
Nacht												
s↑ d↑	82,3	50,0	50,0	46,7	42,9	17,6	26,7	41,7	37,5	48,4	23,8	42,5
s↑ d→	17,7	26,5	28,6	20,0	35,7	35,3	33,3	25,0	37,5	19,4	28,6	28,0
s→ d↑	0,0	5,9	7,1	0,0	7,1	0,0	0,0	25,0	3,1	3,2	0,0	4,7
s→ d→	0,0	17,6	14,3	33,3	14,3	47,1	40,0	8,3	21,9	29,0	47,6	24,9
n	79	34	14	15	14	17	15	12	32	31	21	25,8

s = syst.; d = diast., ↑ = hyperton; → = normoton

#### 5.4 Dipperverhalten nach Transplantation

Patienten mit einem Verhältnis von Nacht- zum Tag-Mitteldruck kleiner 0,9 wurden als Dipper klassifiziert. Im ersten Quartal nach Tx waren 6,6% der Patienten Dipper, später lag der Anteil zwischen 13,3 und 29,4% (Tab. 7).

*Tab. 9: Anteil der Dipper in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx*

ZR	1-3	4-6	7-12	13-18	19-24	25-36	37-48	49-60
n	76	24	16	19	16	22	17	15
% Dipper	6,6	25,0	18,8	26,3	25,0	18,2	29,4	13,3

% = Anteil der Dipper an der Gesamtzahl der Messungen n pro ZR

### 5.5 Korrelation zwischen SBDM und ABDM

Tabelle 10 zeigt die Korrelation zwischen den Ergebnissen der SBDM und der ABDM in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx.

Es bestand ein Zusammenhang zwischen den Werten der SBDM und denen der ABDM. Die stärkste Korrelation fand sich am Tag bei den diast. und den Pulsdruck-Werten mit einem durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten von  $r=0,513$  bzw.  $r=0,658$  und einer Signifikanz von  $p<0,05$ .

Auch bei den Korrelationen zwischen den syst. bzw. Mitteldruck-SBDM-Werten und den Tag-ABDM-Werten erhielt man Korrelationen mit  $r=0,473$  ( $p<0,05$ , außer nach 18 Monaten) bzw.  $r=0,403$  ( $p<0,05$  nur nach 24 und 60 Monaten).

Die Mittelwerte der Korrelationskoeffizienten zwischen SBDM und ABDM für diast. BD, Mittel- und Pulsdruck waren tagsüber am größten, gefolgt von der 24h-ABDM. Nur für die syst. Messungen lag der Mittelwert der Korrelationen mit der 24h-ABDM über dem Wert der Tag-ABDM.

Die Korrelationen aller Blutdruckwerte waren über die Zeitabschnitte hinweg ähnlich, sie waren weder sofort nach Tx noch am Ende des Beobachtungszeitraums wesentlich stärker oder schwächer ausgeprägt.

Die Berechnungen der Korrelationen zwischen syst. bzw. diast. SBDM-Werten und dem Mitteldruck bzw. Pulsdruck aus der ABDM ergaben als höchsten Korrelationskoeffizienten  $r=0,462$  ( $p>0,05$ ). Da diese Korrelationen insgesamt nur schwach ausgeprägt und unsicher waren, wurden sie nicht in der Tabelle aufgeführt.

Das 3. und 4., 5. und 6., 7. und 8. Quartal wurden zu Halbjahres-Abschnitten zusammengefasst (siehe Kapitel 4.5).

Die Ergebnisse wurden nach zirkadianen Werten und Gesamtwerten gegliedert.

Tab. 10: Korrelation der SBDM mit der ABDM in Abhängigkeit von Tageszeit und Zeitraum nach Tx

		syst. SBDM · syst. ABDM				diast. SBDM· diast. ABDM		
ZR	n	Tag r	Nacht r	24h r	n	Tag r	Nacht r	24h R
1-3	79	0,226*	0,128	0,192	79	0,393**	0,392**	0,417**
4-6	34	0,483**	0,638**	0,596**	34	0,415*	0,542**	0,530**
7-12	27	0,461*	0,497**	0,498**	27	0,535**	0,362	0,469*
13-18	29	0,339	0,417*	0,404*	29	0,530**	0,299	0,437*
19-24	25	0,470*	0,263	0,380	25	0,689**	0,513**	0,629**
25-36	32	0,600**	0,565**	0,609**	32	0,453**	0,299	0,395*
37-48	30	0,632**	0,493**	0,614**	30	0,640**	0,359	0,560**
49-60	20	0,569**	0,434	0,538*	20	0,449*	-0,016	0,259
MW	35	0,473	0,429	0,479	35	0,513	0,344	0,462
		Mitteldruck SBDM · Mitteldruck ABDM				Pulsdruck SBDM · Pulsdruck ABDM		
1-3	76	0,185	0,165	0,192	44	0,450**	0,439**	0,468**
4-6	24	0,287	0,493*	0,436*	18	0,482*	0,467	0,490*
7-12	17	0,419	0,442	0,449	13	0,646*	0,632*	0,628*
13-18	19	0,203	0,033	0,119	17	0,617**	0,611**	0,631**
19-24	16	0,754**	0,438	0,664**	10	0,770**	0,523	0,676*
25-36	22	0,368	0,323	0,373	19	0,788**	0,647**	0,729**
37-48	17	0,422	0,276	0,386	16	0,862**	0,728**	0,841**
49-60	14	0,583*	0,383	0,531	13	0,649*	0,159	0,447
MW	26	0,403	0,319	0,394	19	0,658	0,526	0,614

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$

## 5.6 Bedeutung des initialen Blutdruckniveaus der SBDM und ABDM

### 5.6.1 Korrelation zwischen SBDM aus dem 1. Quartal und nachfolgenden Zeitabschnitten

Zur Vorhersagbarkeit des Blutdruckverhaltens in der Zeit nach Tx mit Hilfe der SBDM wurden für alle Blutdruckqualitäten die Korrelationen zwischen der Blutdruckmessung im 1. Quartal nach Tx und den nachfolgenden Zeitabschnitten berechnet.

Dies war nur mit den Blutdruckwerten aus der SBDM möglich. Für die ABDM konnte eine solche Berechnung nicht erfolgen, da intraindividuelle Daten der ABDM nicht kontinuierlich vorlagen.

Tabelle 11 zeigt die Korrelation zwischen den Werten aus dem 1. Quartal der SBDM mit den Werten der nachfolgenden Zeitabschnitte.

Am höchsten war die Korrelation zwischen den Pulsdruckwerten mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,551$  auf konstant hohem Signifikanzniveau ( $p<0,01$ ).

Die mittleren Korrelationen der syst. und diast. Blutdruckwerte betrugen  $r=0,379$  bzw.  $r=0,376$  ( $p<0,05$ ). Die Berechnung der Korrelation zwischen den Mitteldruckwerten ergab den niedrigsten Korrelationskoeffizienten von  $r=0,306$  bei abnehmender Signifikanz (anfangs  $p<0,01$ , später  $p>0,05$ ).

Insgesamt nahm die Stärke der Korrelationen zwischen dem 1. Quartal nach Tx und den folgenden Zeitabschnitten mit zunehmender Entfernung vom Transplantationszeitpunkt in der Tendenz gering ab.

Die Korrelationsberechnungen zwischen den Blutdruckwerten des 2. Quartals nach Tx und nachfolgenden Zeitabschnitten ergaben keine wesentlich höheren Korrelationskoeffizienten, sie wurden nicht aufgeführt.

Tab. 11: Korrelation des BDs aus der initialen SBDM nach Tx mit dem BD der nachfolgenden Zeitabschnitte

ZR	n	Korrelationen 1. Quartal und folgende Zeitabschnitte			
		syst. BD	diast. BD	Mitteldruck	Pulsdruck
4-6	103	0,488**	0,536**	0,466**	0,619**
7-9	101	0,457**	0,484**	0,396**	0,609**
10-12	97	0,355**	0,380**	0,274**	0,591**
13-15	89	0,285**	0,366**	0,280**	0,438**
16-18	93	0,501**	0,507**	0,500**	0,511**
19-21	84	0,324**	0,304**	0,244*	0,501**
22-24	80	0,316**	0,319**	0,164	0,656**
25-36	100	0,400**	0,366**	0,326**	0,531**
37-48	92	0,243*	0,309**	0,152	0,567**
49-60	68	0,423**	0,185	0,257*	0,484**
MW	91	0,379	0,376	0,306	0,551

\* =  $p<0,05$ ; \*\* =  $p<0,01$

### ***5.6.2 Longitudinaler Blutdruckverlauf bei initialen Normotonikern und Hypertonikern***

Anhand der Blutdruckwerte der SBDM aus dem 1. Quartal wurden die Patienten in Normotoniker und Hypertoniker eingeteilt. Patienten mit einem BD syst.  $\geq 140\text{mmHg}$  und / oder diast.  $\geq 90\text{mmHg}$  galten als (gesamt) hyperten. Zusätzlich wurden syst. und diast. BD jeweils unabhängig vom anderen Wert betrachtet. Die Charakteristika der normotonen und hypertonen Gruppe sind in Tabelle 27 zu finden.

Der Unterschied zwischen den Blutdruckkurven für initial normotone und hypertone Patienten (Abb. 6 - 9) wurde mit dem U-Test für unabhängige Stichproben bestätigt und ist in Tabelle 12 dargestellt. Die Kurven der Patienten, deren Blutdruckniveau mit Hilfe der SBDM aus dem 1. Quartal in normoton und hyperten unterschieden wurde, waren für alle syst. Werte außer denen im 4. Jahr signifikant unterschiedlich ( $p < 0,05$ ), für Pulsdruckwerte alle außer denen im 7. Quartal ( $p < 0,05$ ). Beim Mitteldruck ergab der U-Test 3 nicht signifikante Werte, die Unterschiede beim diast. BD waren meist ohne Signifikanz ( $p > 0,05$ ). Untersuchte man aber den Unterschied im Verlauf des diast. BDs der Patienten, die man nur anhand der diast. SBDM-Werte aus dem 1. Quartal in normoton bzw. hyperten eingeteilt hatte, so konnte mit Hilfe des U-Tests bis zum 4. Jahr nach Tx ein signifikanter Unterschied gefunden werden ( $p < 0,05$ ; in Tab. 12: diast. 2). Bei Klassifizierung nach syst. Werten verliefen die syst. Blutdruckkurven ähnlich denen bei Klassifizierung nach dem gesamten BD signifikant unterschiedlich, ebenfalls bis auf das 4. Jahr nach Tx ( $p < 0,05$ ) (Abb. 10 und 11).

Der syst. BD der initialen Normotoniker blieb konstant auf normotonem Niveau ebenso wie die medianen diast. Werte der initialen Normotoniker und Hypertoniker (Abb. 6 und 7).

Blutdruckmediane und durchschnittliche absolute Abweichung (AAD) sind in Tabelle 13 auszugsweise dargestellt.

Bei der Bewertung des Blutdruckverlaufs der Patienten, die anhand der SBDM aus dem 2. Quartal in normoton und hyperten klassifiziert worden sind, ergab sich kein Unterschied zu den Ergebnissen des U-Tests für das 1. Quartal. Das Signifikanzniveau für die Unterschiede zwischen den Mitteldruckwerten lagen etwas höher, zwischen den Pulsdruckwerten etwas niedriger (nicht dargestellt).

Klassifizierte man die Patienten anhand des BDs der initialen ABDM in normoton und hyperten und betrachtete dann den longitudinalen Verlauf der SBDM, so zeigte sich im U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen (nicht dargestellt). Die Berechnung eines longitudinalen Verlaufs mit ABDM-Daten war aufgrund der zu geringen Anzahl an Messwerten pro Patient nicht möglich.



Tab. 12: U-Test zum signifikanten Unterschied zwischen Blutdruckkurven von initial normotonen und hypertonen Patienten in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

ZR	n/h	syst.	diast.	Mitteldruck	Pulsdruck	diast. 2
1-3	38/66	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
4-6	37/66	0,000	0,252	0,007	0,001	0,000
7-9	37/64	0,001	0,093	0,002	0,002	0,000
10-12	35/62	0,001	0,385	0,024	0,001	0,000
13-15	31/58	0,003	0,053	0,012	0,036	0,002
16-18	35/58	0,000	0,130	0,001	0,000	0,000
19-21	31/53	0,023	0,053	0,009	0,086	0,000
22-24	28/52	0,043	0,876	0,176	0,030	0,012
25-36	35/65	0,007	0,270	0,057	0,010	0,008
37-48	32/60	0,187	0,350	0,938	0,030	0,005
49-60	23/45	0,032	0,938	0,291	0,018	0,234

n/h = normotone/hypertone Patienten im Zeitraum; diast. 2 = U-Test zum Unterschied zwischen normotonen/hypertonen Patienten laut diast. BD

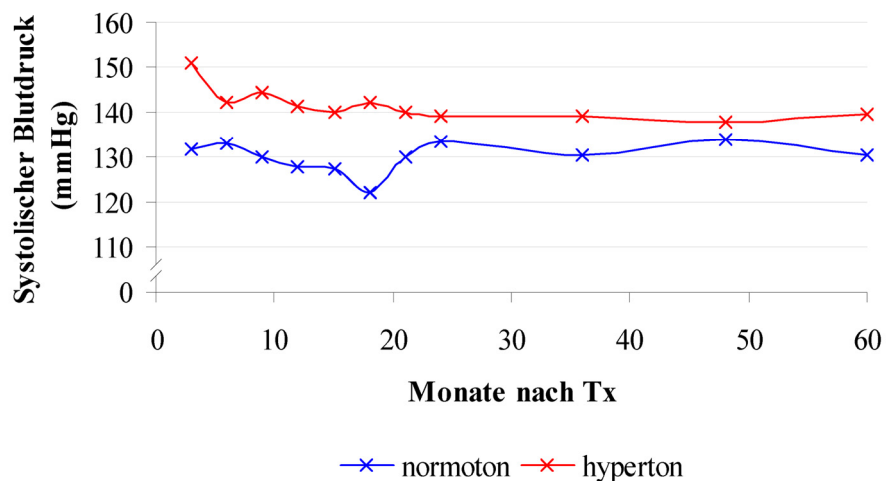


Abb. 6: Blutdruckverlauf der syst. SBDM von initial normotonen und hypertonen Patienten

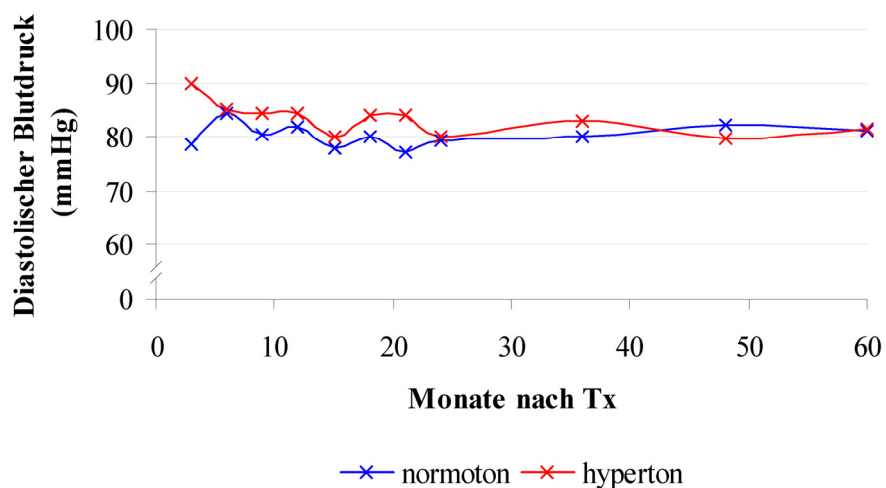


Abb. 7: Blutdruckverlauf der diast. SBDM von initial normotonen und hypertonen Patienten

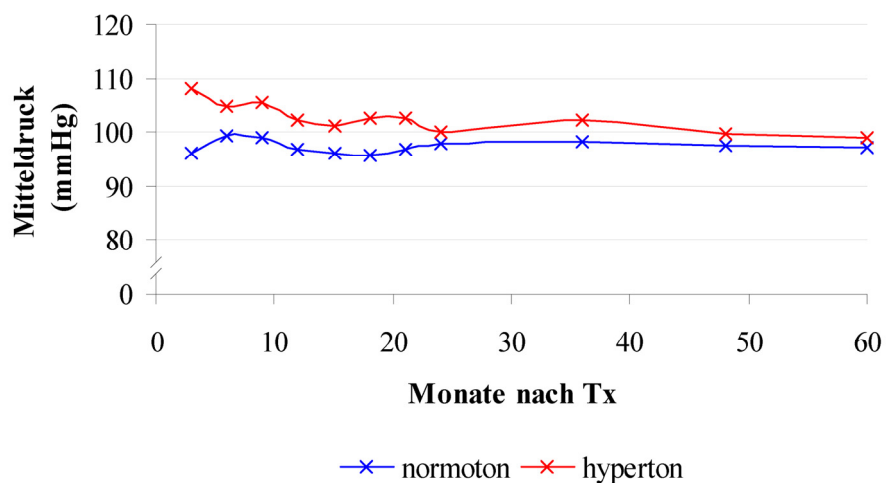


Abb. 8: Verlauf des MDs aus SBDM von initial normotonen und hypertonen Patienten

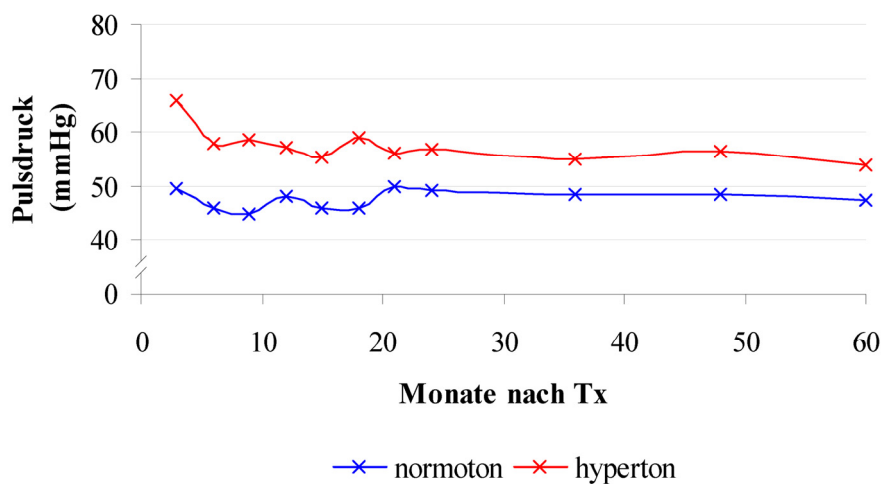


Abb. 9: Verlauf des PDs aus SBDM von initial normotonen und hypertonen Patienten

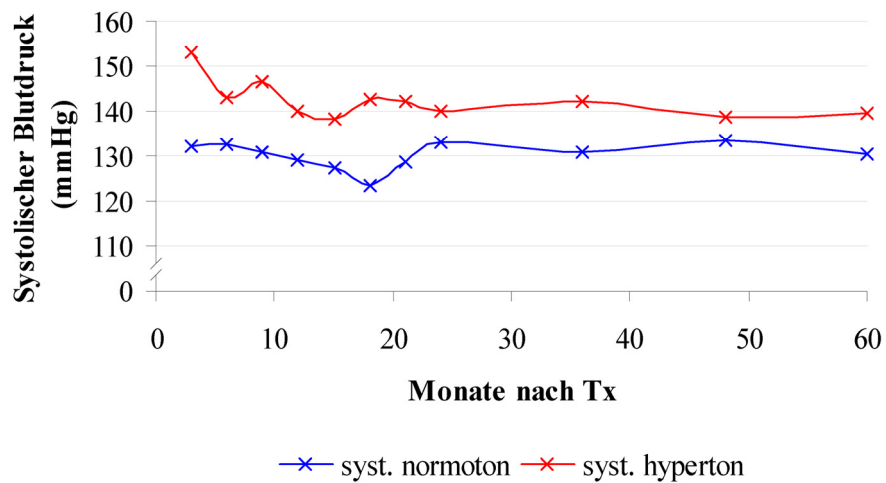


Abb. 10: Blutdruckverlauf der syst. SBDM von initial syst. normotonen und hypertonen Patienten

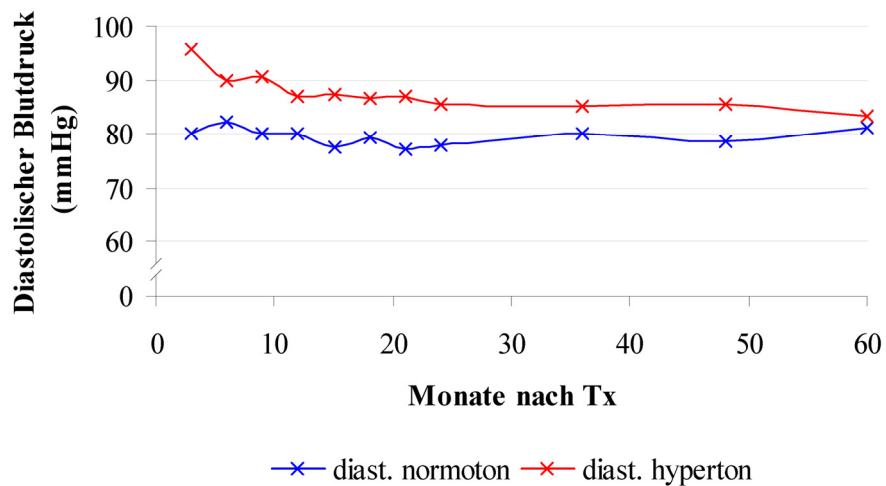


Abb. 11: Blutdruckverlauf der diast. SBDM von initial diast. normotonen und hypertonen Patienten

Tab. 13: Blutdruckwerte mit AAD (in mmHg) der Normotoniker und Hypertoniker in Abhängigkeit vom initialen Blutdruckstatus und Zeitraum nach Tx

	initiale Hypertonie SBDM (gesamt)				syst. BD bei syst. Hypertonie	diast. BD bei diast. Hypertonie
	syst. BD	diast. BD	MD	PD		
3 Monate						
normoton	131,8±6,4	78,8±6,0	96,2±5,0	49,5±6,7	132,0±6,1	80,0±5,8
hyperton	150,8±9,7	89,8±8,4	107,9±7,2	65,8±11,4	153,0±8,9	95,5±5,2
60 Monate						
normoton	130,5±9,2	81,0±7,6	97,3±7,5	47,5±6,7	130,5±8,8	81,0±7,4
hyperton	139,5±13,9	81,5±7,1	98,8±8,2	54,0±11,5	139,5±14,3	83,5±6,9

### 5.6.3 Veränderung der Blutdruckklassifikation laut ABDM

Es wurde untersucht, wie sich der BD laut ABDM-Klassifikation nach mindestens 3 Jahren im Vergleich zum initialen BD in Abhängigkeit von der Tageszeit ändert.

Dazu wurden die Patienten anhand der ABDM im 1. Quartal bzw. 1. Halbjahr nach Tx in normoton und hyperten klassifiziert. Es galten die unter 2.2 genannten Grenzwerte. In diese Berechnung konnten nur Patienten eingeschlossen werden, die im 1. Quartal bzw. halben Jahr eine ABDM und mindestens eine weitere nach wenigstens 3 Jahren erhalten haben. Die Werte der ABDM wurden pro Zeitabschnitt und Patient gemittelt.

Tagsüber wurden 42,1% der initial hypertonen Patienten normoton, 36,8% blieben hyperten. Dagegen behielten nachts 68,4% der Patienten ihr hypertones Blutdruckniveau, bei 31,6% fiel der BD auf normotone Werte ab.

Vergleicht man die mittleren Blutdruckwerte aus dem 1. Halbjahr nach Tx mit denen nach dem 3. Jahr, so verhielt sich die Blutdruckänderung ähnlich der des 1. Quartals ABDM.

Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 14.

Tab. 14: Veränderung der individuellen initialen Blutdruckklassifikation laut ABDM in Abhängigkeit von der Tageszeit

Tageszeit (ZR)	BD nach mindestens 3 Jahren				
	n	bleibt normoton	wird normoton	bleibt hyperten	wird hyperten
Tag (1-3)	38	4 (10,5%)	16 (42,1%)	14 (36,8%)	4 (10,5%)
Nacht (1-3)	38	0 (0,0%)	12 (31,6%)	26 (68,4%)	0 (0,0%)
24h (1-3)	38	1 (2,6%)	19 (50,0%)	16 (42,1%)	2 (5,3%)
Tag (1-6)	42	4 (9,5%)	18 (42,9%)	15 (35,7%)	5 (11,9%)
Nacht (1-6)	42	0 (0,0%)	14 (33,3%)	25 (59,5%)	3 (7,1%)
24h (1-6)	42	4 (9,5%)	18 (42,9%)	18 (42,9%)	2 (4,8%)

### 5.7 SBDM-Werte als Indikation für die Durchführung einer ABDM

Es konnten wenige signifikante Unterschiede in der SBDM der Patienten mit und ohne ABDM im gleichen oder folgenden Zeitraum gezeigt werden, die den Arzt zur Veranlassung einer ABDM geführt haben könnten.

Zwischen den syst. Werten der SBDM der beiden Gruppen war nur im 2. Quartal ein signifikanter Unterschied mit  $p < 0,05$  zu finden. Signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) für diast. Werte waren im 1. und 5. Quartal und für Pulsdruckwerte im 2. Quartal nach Tx zu finden.

Zwischen Mitteldruckwerten gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p>0,05$ ). Es lag keine Normalverteilung vor. Die Werte aus dem U-Test wurden nicht dargestellt.

Abbildung 12 zeigt die syst. Blutdruckwerte der Patienten mit und ohne ABDM, die Werte mit AAD sind in Tabelle 15 dargestellt. Die Kurven des diast. BDs sahen ähnlich aus und sind nicht dargestellt.

Im gesamten Untersuchungszeitraum haben im Mittel 20,8% der Normotoniker laut SBDM und 27,4% der Hypertoniker im selben Messzeitraum eine ABDM erhalten (Tab. 16).

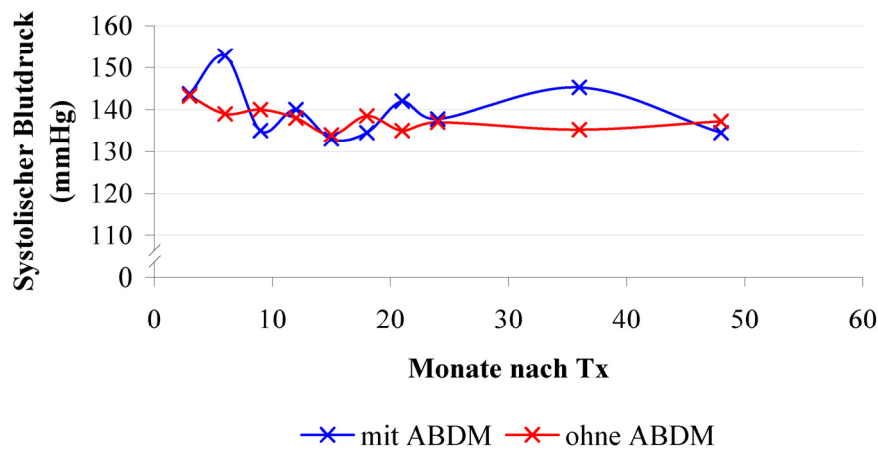


Abb. 12: Wert der syst. SBDM im vorherigen Zeitabschnitt als Indikation für die Durchführung einer ABDM

Tab. 15: Blutdruckwerte der SBDM mit AAD (in mmHg) der Patienten mit bzw. ohne ABDM im folgenden Zeitraum

	1-3 Monate nach Tx		49-60 Monate nach Tx	
	mit ABDM	ohne ABDM	mit ABDM	ohne ABDM
syst. BD	143,8±15,8	143,3±10,9	134,5±12,5	137,3±11,8
diast. BD	87,5±7,5	82,5±8,6	84,0±6,4	80,5±8,3
MD	104,9±9,3	103,7±7,6	99,5±7,4	99,8±8,0
PD	57,3±13,3	56,0±10,6	53,0±11,2	55,0±10,2

Tab. 16: Anteil der Normotoniker und Hypertoniker laut SBDM (in %), die im jeweiligen ZR eine ABDM erhalten haben in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

ZR	Normotoniker	Hypertoniker
1-3	65,8	78,8
4-6	28,9	29,3
7-9	9,3	13,8
10-12	13,0	11,8
13-15	8,3	11,8
16-18	8,3	8,9
19-21	17,5	13,6
22-24	4,9	17,9
25-36	23,1	35,4
37-48	23,5	41,5
49-60	33,3	17,2
MW	20,8	27,9

### 5.8 Einfluss einer frühzeitigen ABDM auf den Blutdruckverlauf

Untersucht wurde, ob Patienten, die im 1. Quartal nach Tx eine ABDM und damit die Möglichkeit einer präziseren Blutdruckeinstellung erhalten haben, einen günstigeren SBDM-Verlauf hatten, als Patienten ohne initiale ABDM.

79 Patienten (76,0%) erhielten im 1. Quartal nach Tx eine ABDM. Die Mediane der syst. und diast. SBDM dieser Patienten sind im Verlauf in den Abbildungen 13 und 14 zu sehen. Die Werte mit AAD finden sich auszugsweise in Tabelle 17. Ein Verlauf mit ABDM-Daten konnte nicht berechnet werden, da nicht genügend Werte vorhanden waren.

Die anhand der ABDM im 1. Quartal eingeteilten Gruppen waren nicht normal verteilt. Mit Hilfe des U-Tests konnte kein signifikanter Unterschied im Blutdruckverlauf der beiden Gruppen festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Auch mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss einer initialen ABDM-Durchführung auf den Sprechstundenblutdruck 3 und 5 Jahre nach Tx ermittelt werden ( $p > 0,05$ ).

Wurden die Patienten danach eingeteilt, ob im 2. Quartal oder 1. Halbjahr nach Tx eine ABDM durchgeführt wurde, waren ebenso keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der SBDM-Werte zu finden, die Kurven verliefen ähnlich denen der Patienten mit ABDM im 1. Quartal (nicht dargestellt).

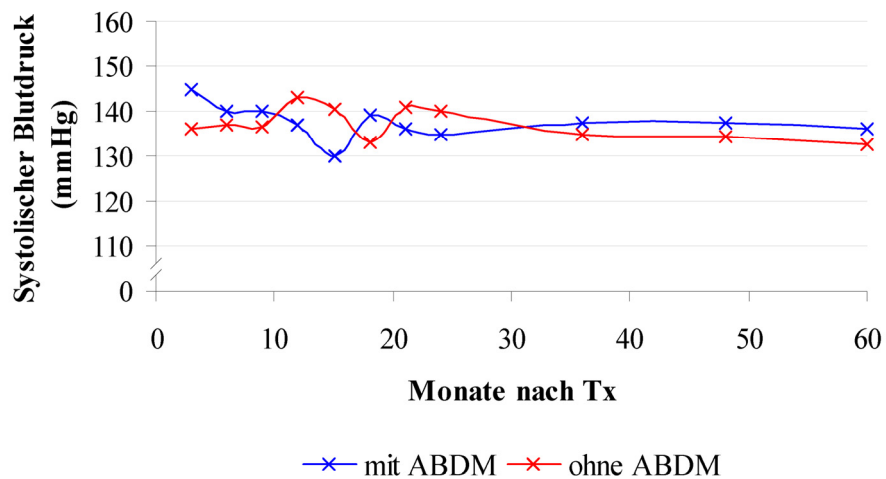


Abb. 13: Verlauf der syst. SBDM der Patienten mit und ohne initiale ABDM

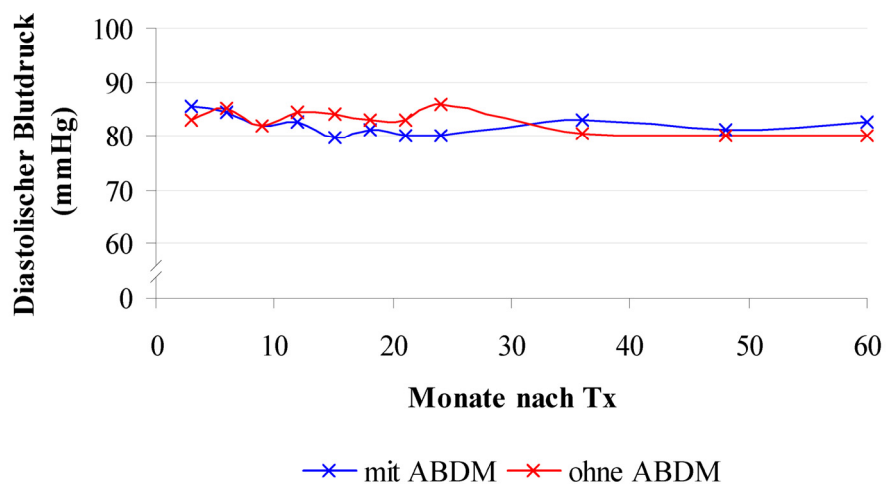


Abb. 14: Verlauf der diast. SBDM der Patienten mit und ohne initiale ABDM

Tab. 17: Blutdruckwerte der SBDM mit AAD (in mmHg) der Patienten mit bzw. ohne initiale ABDM in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

	1-3 Monate nach Tx		49-60 Monate nach Tx	
	mit ABDM	ohne ABDM	mit ABDM	ohne ABDM
syst. BD	145,0±12,3	136,0±11,3	136,0±14,0	132,5±10,0
diast. BD	85,5±8,2	83,0±9,0	82,5±7,5	80,0±6,5
MD	105,0±8,1	101,5±7,9	100,2±8,9	96,5±5,8
PD	58,0±11,7	53,5±10,6	51,0±10,0	52,0±11,2

### **5.9 Diagnoseübereinstimmung und Vorhersagbarkeit von Hypertonie nach Messmethode**

Die Patienten wurden anhand ihrer ABDM-Werte und der Werte aus der SBDM in normoton und hyperten eingeteilt. Es galten die unter 2.2 genannten, von der Tageszeit abhängigen Grenzwerte. Es wurden die intraindividuellen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der ABDM und der SBDM untersucht. Hierbei wurde die ABDM als Goldstandard gesetzt und berechnet, inwieweit die SBDM die Werte der Tag-, Nacht- und 24h-ABDM vorhersagen kann. Berechnet wurden für jeden einzelnen Zeitpunkt Sensitivität, Spezifität und positiver / negativer prädiktiver Wert.

Die Sensitivität (Se) gibt an, wie viele laut ABDM tatsächlich hypertone Patienten mit Hilfe der SBDM detektiert wurden. Bei unseren Messungen lag sie für die 24h-ABDM bei einem mittleren Wert von 0,70.

Die Spezifität (Sp) gibt an, wie viele laut ABDM tatsächlich normotone Patienten in der SBDM auch als normoton erkannt wurden. Dieser Wert betrug im Mittel 0,65.

Mit dem positiven prädiktiven Wert (+pW) berechnet man für den einzelnen Patienten die Wahrscheinlichkeit, mit der er tatsächlich hyperten ist, wenn er in der SBDM als Hypertoniker klassifiziert wurde. Dieser Wert betrug im Mittel 0,75.

Die mittlere Übereinstimmung ( $p_b$ ) zwischen 24h-ABDM und SBDM lag bei 69,4%.

Allerdings schwankten die einzelnen Messungen, so dass teilweise wesentlich aussagekräftigere Werte, aber auch Werte von geringer statistischer Relevanz berechnet wurden.

In Tabelle 18 sind die Ergebnisse dieser Berechnungen dargestellt.



Tab. 18: Vorhersage des Blutdruckniveaus laut Tag- / Nacht- / 24h-ABDM anhand der SBDM in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

ZR	n	Tag					Nacht					24h				
		Se	Sp	+pW	-pW	P <sub>b</sub>	Se	Sp	+pW	-pW	P <sub>b</sub>	Se	Sp	+pW	-pW	P <sub>b</sub>
1-3	79	0,694	0,412	0,811	0,269	63,3	0,671		1,000	0,000	67,1	0,690	0,500	0,925	0,154	67,1
4-6	34	0,714	0,615	0,750	0,571	67,7	0,643	0,667	0,900	0,286	64,7	0,783	0,818	0,900	0,643	79,4
7-12	27	0,867	0,417	0,650	0,714	66,7	0,762	0,400	0,842	0,286	69,2	0,800	0,333	0,600	0,571	59,3
13-18	29	0,467	0,643	0,583	0,529	55,2	0,500	0,778	0,833	0,412	58,6	0,588	0,833	0,833	0,588	69,0
19-24	25	1,000	0,647	0,571	1,000	76,0	0,667	0,714	0,857	0,455	68,0	0,769	0,667	0,714	0,727	72,0
25-36	32	0,765	0,667	0,722	0,714	71,9	0,708	0,875	0,944	0,500	75,0	0,722	0,643	0,722	0,643	68,8
37-48	30	0,750	0,571	0,667	0,667	66,7	0,619	0,444	0,722	0,333	56,7	0,737	0,636	0,778	0,583	70,0
49-60	20	0,500	0,786	0,500	0,786	70,0	0,455	0,889	0,833	0,571	65,0	0,500	0,786	0,500	0,786	70,0
MW	35	0,720	0,595	0,657	0,656	67,2	0,628	0,596	0,866	0,355	65,5	0,699	0,652	0,747	0,587	69,4

### **5.10 Blutdruck in Abhängigkeit von der antihypertensiven Medikation**

Die Patienten erhielten bis zu 7, im Mittel 3,5 Antihypertensiva. Es wurde eine Patientengruppe mit wenigen (1-3) und eine Gruppe mit vielen (4-7) Antihypertensiva gebildet und ihr Blutdruckverhalten der SBDM und ABDM im jeweiligen Zeitraum betrachtet. In der Gruppe mit wenigen bzw. vielen Antihypertensiva waren mit SBDM 48 bzw. 54 und mit ABDM 32 bzw. 46 Patienten.

Im syst. BD und im Pulsdruck unterschieden sich die Kurven der SBDM im U-Test signifikant ( $p < 0,05$ ). Der syst. BD der Patienten mit vielen Antihypertensiva lag bis zu 14mmHg, der Pulsdruck bis zu 12mmHg über dem der Patienten mit wenigen Antihypertensiva (Abb. 15 und 18). Der diast. BD und der Mitteldruck der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, wobei sich die Kurven des diast. BDs an 4 Punkten schnitten, der Mitteldruck der Patienten mit vielen Antihypertensiva aber konstant mit bis zu 5,5mmHg über dem der Patienten mit wenigen Antihypertensiva lag (Abb. 16 und 17).

Laut ABDM waren die Gruppen mit wenigen bzw. vielen Antihypertensiva nur im syst. BD im 3. und 4. Jahr und im Pulsdruck zusätzlich im 1. Quartal signifikant voneinander verschieden ( $p < 0,05$ ). Alle Kurven außer den Pulsdruckkurven schneiden sich. Beispielhaft sind die Kurven der 24h-ABDM dargestellt (Abb. 19 – 22). Die medianen Messwerte mit AAD finden sich auszugsweise in Tabelle 19. In der Regressionsanalyse war der Einfluss der antihypertensiven Medikation auf den syst. BD der Tag- bzw. Nacht-ABDM 3 Monate nach Tx signifikant ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ ). Patienten, die wenige Antihypertensiva (1-2) erhielten, hatten einen 21,3mmHg bzw. 12,0mmHg niedrigeren BD als Patienten mit vielen verschiedenen Antihypertensiva (6-7). Nachts hatte außerdem ein niedriger BMI einen positiven Einfluss. Die Bestimmtheitsmaße der Regressionsgleichung lagen bei 0,172 bzw. 0,180. Den diast. BD beeinflusste die Anzahl der Antihypertensiva der Regressionsanalyse zufolge nicht. Später war auch auf den syst. BD kein signifikanter Einfluss mehr zu finden.

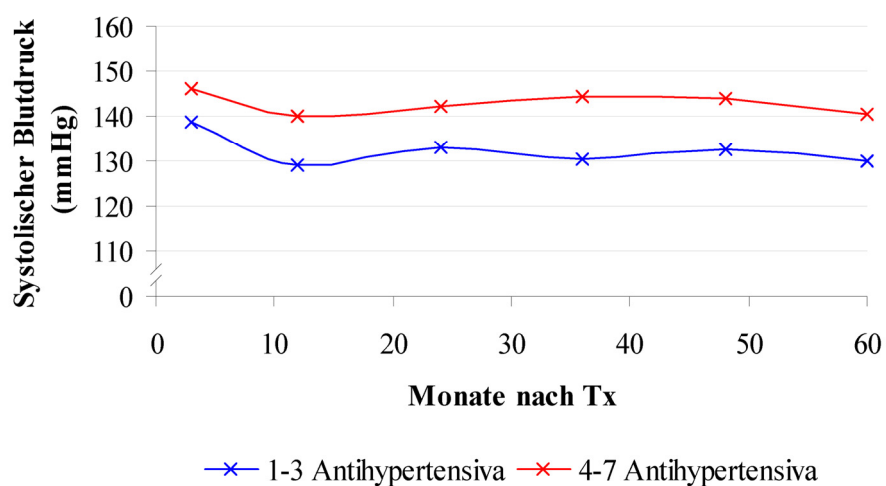


Abb. 15: Blutdruckverlauf der syst. SBDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

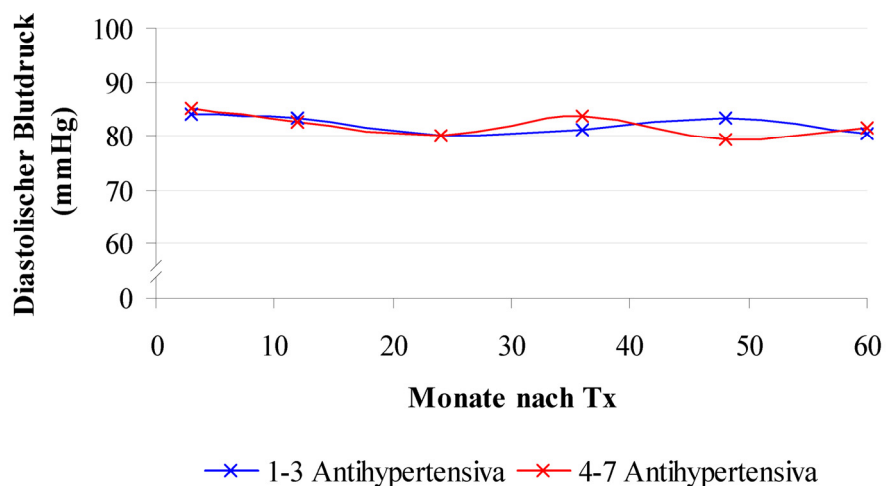


Abb. 16: Blutdruckverlauf der diast. SBDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

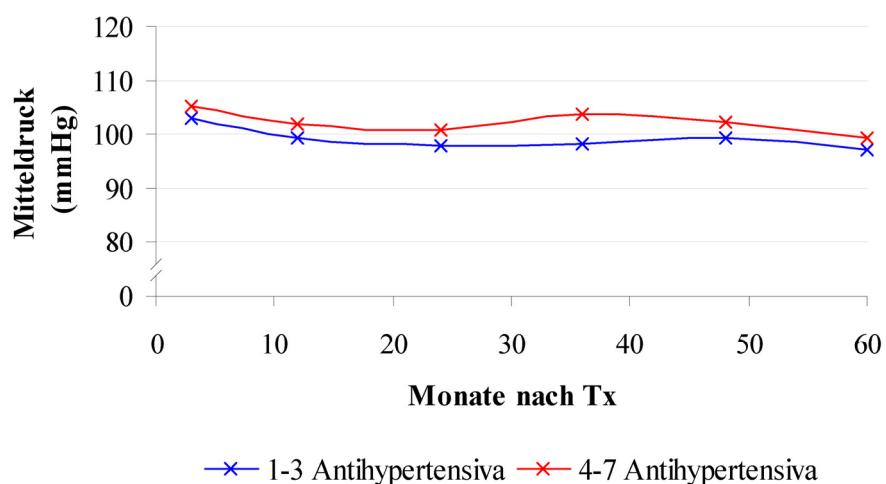


Abb. 17: Verlauf des MDs der SBDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

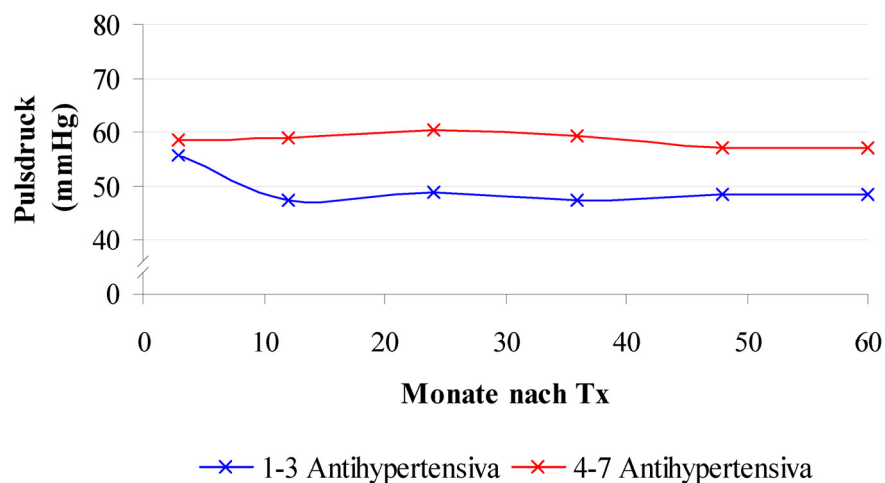


Abb. 18: Verlauf des PDs der SBDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

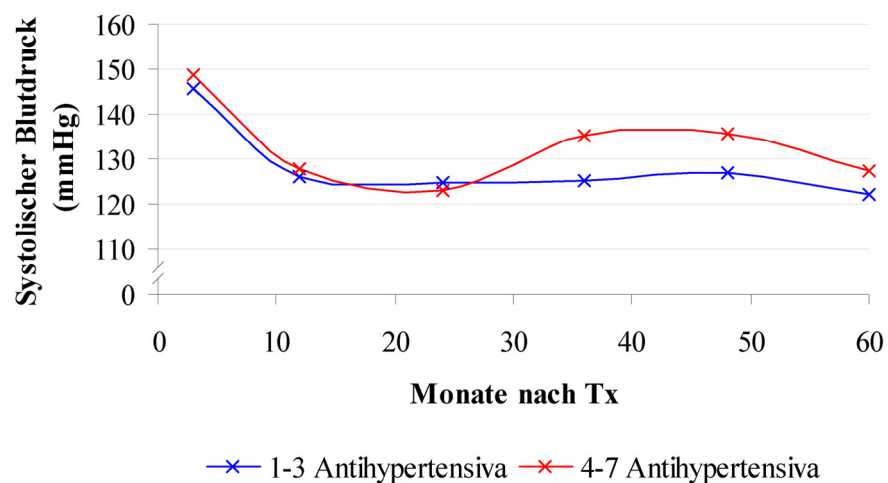


Abb. 19: Blutdruckverlauf der syst. 24h-ABDM in Anhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

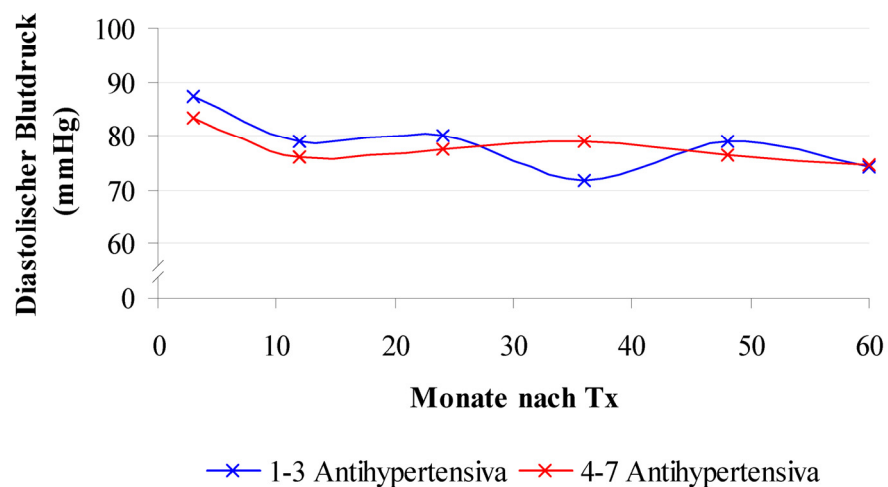


Abb. 20: Blutdruckverlauf der diast. 24h-ABDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

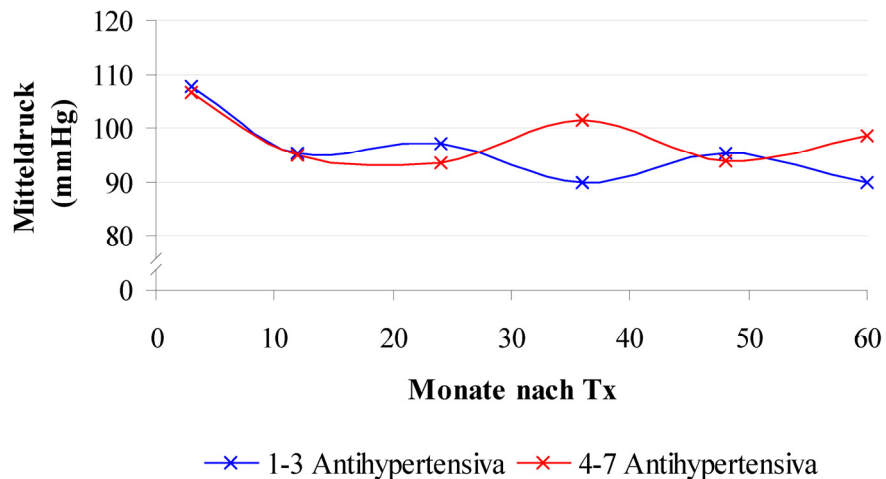


Abb. 21: Verlauf des MDs der 24h-ABDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

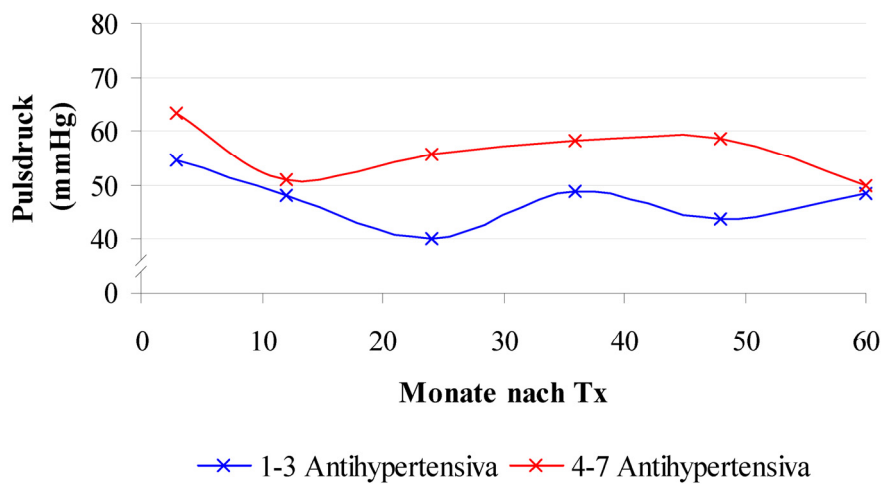


Abb. 22: Verlauf des PDs der 24h-ABDM in Abhängigkeit von der Anzahl der Antihypertensiva

Tab. 19: Blutdruckwerte mit AAD (in mmHg) in Abhängigkeit von antihypertensiver Medikation (AM), Blutdruckmessart und Zeitraum nach Tx

	1-3 Monate nach Tx		49-60 Monate nach Tx	
	1-3 AM	4-7 AM	1-3 AM	4-7 AM
SBDM syst.	138,5±11,5	146,0±12,6	130,0±12,3	140,5±12,1
SBDM diast.	84,0±6,5	85,0±10,2	80,5±7,6	81,5±7,2
SBDM	102,9±7,0	105,1±9,4	97,3±8,0	99,2±8,1
SBDM	55,8±10,0	58,5±12,6	48,5±10,1	57,0±9,3
24h-ABDM syst.	145,8±7,9	148,5±9,7	122,0±5,8	127,5±9,5
24h-ABDM diast.	87,4±6,6	83,4±7,1	74,3±3,1	74,5±5,1
24h-ABDM	107,8±5,5	106,5±6,8	90,0±2,1	98,5±6,5
24h-ABDM	54,5±6,2	63,4±7,7	48,5±5,4	50,0±6,3

### **5.11 Blutdruck in Abhängigkeit vom Mismatch**

In der Gruppe mit niedrigem MM mit 0-3 Fehlübereinstimmungen (0-3) waren 54 Patienten (52,9%, davon initial 17 Patienten normoton), in der Gruppe mit hohem MM (4-6) 48 Patienten (47,1%, davon initial 21 Patienten normoton) einzuordnen. Es lag keine Normalverteilung der Werte in den Gruppen vor. Die Charakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 27 aufgeführt.

Beim Vergleich der SBDM bestand im U-Test kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit niedrigem und hohem MM ( $p>0,05$ ). Auch nach der Aufteilung der Patienten in 3 Gruppen (MM 0-2: 24 Patienten; MM 3-4: 60; MM 5-6: 18) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den syst. und diast. SBDM-Werten der 3 Gruppen ( $p>0,05$ ). In der Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss des MMs auf den BD der SBDM 3 Monate, 3 Jahre und 5 Jahre nach Tx nachgewiesen werden. Beispielhaft ist in Abbildung 23 der longitudinale syst. Blutdruckverlauf der SBDM abgebildet. Der Verlauf des diast. Blutdruckverlaufs war ähnlich (nicht dargestellt). Die Patienten mit niedrigem MM (0-2) hatten eine konstant, aber nicht signifikant bessere syst. SBDM als die Patienten mit hohem MM (5-6) ( $p>0,05$ ).

Im Vergleich der Blutdruckmediane der Tag- bzw. Nacht-ABDM waren keine signifikanten Unterschiede im U-Test zwischen den 3 Gruppen (MM 0-2: 19 Patienten; MM 3-4: 43; MM 5-6: 16) zu finden ( $p>0,05$ ). Die Abbildungen 24 und 25 zeigen den Blutdruckverlauf der 3 Gruppen für die syst. Tag- und Nacht-ABDM. Der BD der Patienten mit niedrigem MM (0-2) lag zumeist über dem BD der Patienten mit hohem MM (5-6) ( $p>0,05$ ). Der Verlauf für die diast. ABDM sah ähnlich aus (nicht abgebildet). Die Blutdruckwerte mit AAD sind auszugsweise in Tabelle 20 dargestellt. In der Regressionsanalyse fand sich ein signifikanter Einfluss des MMs nur auf den syst. BD nachts 3 Monate nach Tx ( $p<0,05$ ). Ein niedriges MM hatte einen um 6,6mmHg niedrigeren BD zur Folge. Andere positive Einflussfaktoren waren ein niedriger BMI und die Verabreichung von insgesamt wenigen Antihypertensiva. Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgleichung betrug 0,213.

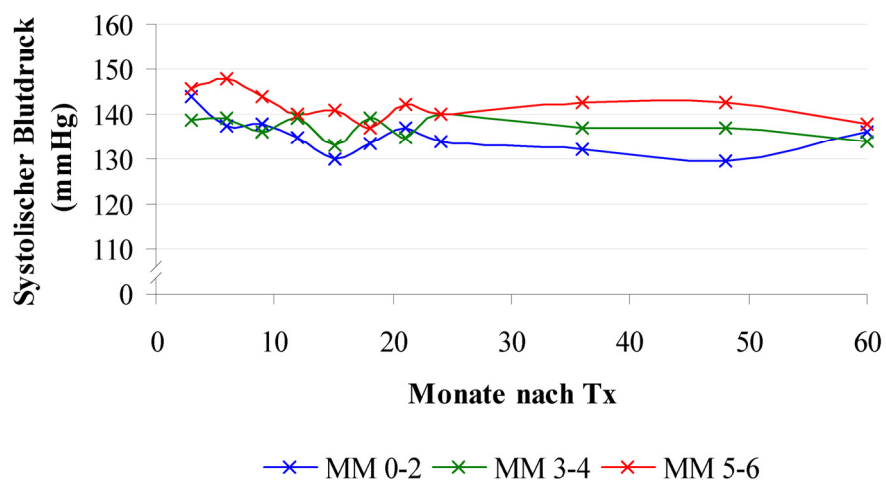


Abb. 23: Blutdruckverlauf der syst. SBDM in Abhängigkeit vom MM

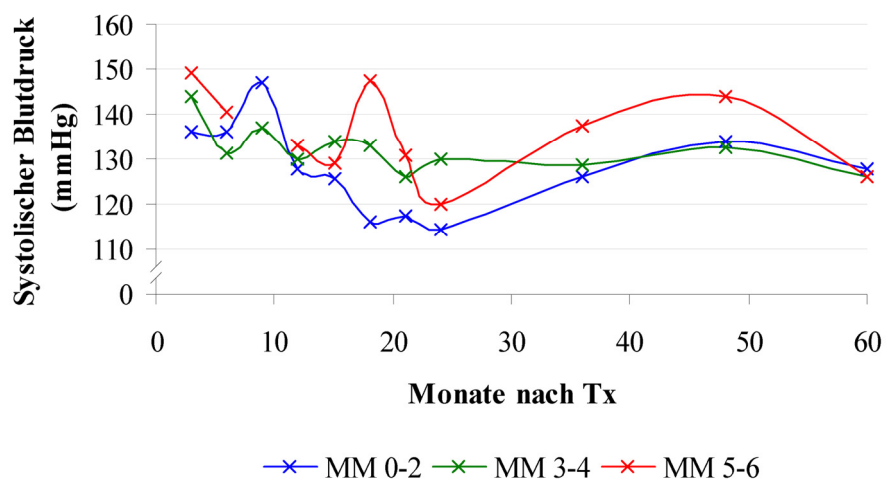


Abb. 24: Blutdruckverlauf der syst. Tag-ABDM in Abhängigkeit vom MM

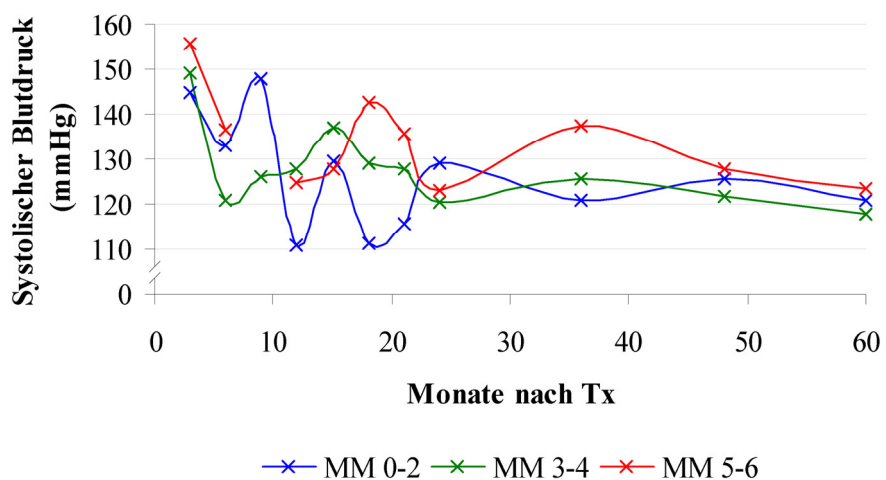


Abb. 25: Blutdruckverlauf der syst. Nacht-ABDM in Abhängigkeit vom MM

Tab. 20: Blutdruckwerte mit AAD (in mmHg) in Abhängigkeit von MM, Blutdruckmessart und Zeitraum nach Tx

	1-3 Monate			49-60 Monate		
	MM 0-2	MM 3-4	MM 5-6	MM 0-2	MM 3-4	MM 5-6
SBDM syst.	143,8±10,3	138,8±13,2	145,5±11,6	136,3±13,8	133,8±11,7	137,8±16,7
SBDM diast.	88,3±7,5	83,0±7,7	83,8±9,6	78,0±6,7	81,3±7,8	84,0±5,8
Tag-ABDM syst.	136,0±10,3	144,0±9,0	149,3±10,2	128,0±9,5	126,0±7,8	126,0±6,0
Tag-ABDM diast.	86,0±7,7	82,0±6,6	86,8±6,4	76,0±5,0	76,0±5,2	82,0±4,0
Nacht-ABDM syst.	145,0±11,1	149,0±9,9	155,5±7,9	121,0±12,7	118,0±6,7	123,5±6,5
Nacht-ABDM diast.	86,0±8,4	85,0±7,8	87,5±10,2	69,0±3,4	71,0±3,9	78,5±4,5

## 5.12 Verlauf der Kreatinin-Clearance

Nach einem initialen Abfall um 10,3ml/min von 75,0ml/min auf 64,7ml/min ( $p < 0,01$ ) hielt sich die KreaCl auf konstantem Niveau (Abb. 26). Eine Normalverteilung lag vor. Messwerte mit Standardabweichung finden sich in Tabelle 21.

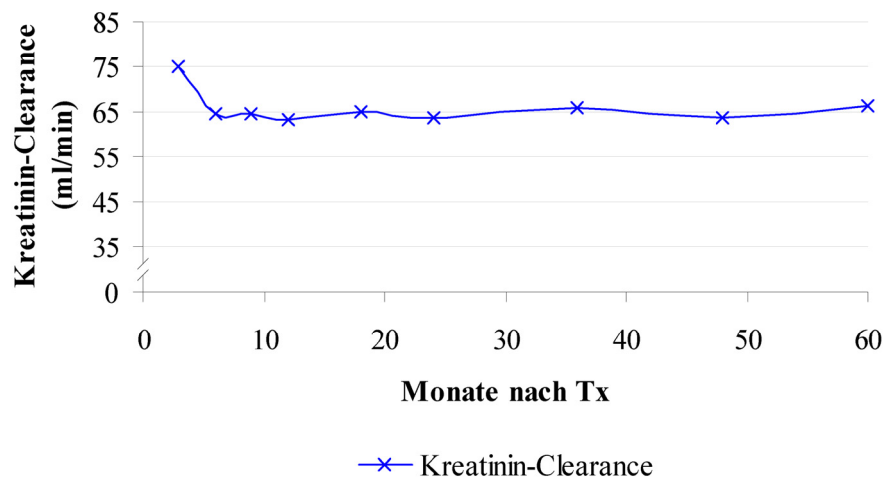


Abb. 26: Verlauf der KreaCl



Tab. 21: Verlauf der KreaCl mit S (in ml/min) in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

ZR	n	KreaCl
1-3	102	75,0±25,0
4-6	97	64,7±23,2
7-9	93	64,7±22,4
10-12	94	63,4±23,3
13-18	98	64,8±23,8
19-24	87	63,6±24,2
25-36	95	65,7±23,5
37-48	88	63,8±23,3
49-60	66	66,2±27,2

### 5.13 Korrelation zwischen Nierenfunktion und Blutdruckwerten

Es wurde die Korrelation zwischen der KreaCl und dem BD in Abhängigkeit von Messart und Tageszeit berechnet.

Zwischen syst. und diast. Blutdruckwerten und der KreaCl bestand weder für die SBDM (syst.  $r=-0,059$ , diast.  $r=0,071$ ) noch für die ABDM (Tag-ABDM: syst.  $r=-0,032$ , diast.  $r=0,056$ ; Nacht-ABDM syst.  $r=-0,006$ , diast.  $r=-0,033$ ) eine signifikante Korrelation ( $p>0,05$ ). Es war keine zu- oder abnehmende Tendenz des Korrelationskoeffizienten zu finden (Tab. 22).

Für den Mitteldruck und Pulsdruck bestanden ebenso keine signifikanten Korrelationen mit der KreaCl. Sie wurden nicht in der Tabelle aufgeführt.

Einige Zeiträume sind, wie unter 4.5 beschrieben, zusammengefasst worden.

Tab. 22: Korrelation zwischen KreaCl und BD in Abhängigkeit von Blutdruckmessart, Tageszeit und Zeitraum nach Tx

		syst. SBDM · KreaCl				diast. SBDM · KreaCl			
ZR	n	r	p	r	p	r	p	r	p
1-3	102	-0,013	0,897			-0,057	0,568		
4-6	97	-0,204	0,045			0,048	0,642		
7-12	87	-0,138	0,202			0,139	0,200		
13-18	98	0,007	0,942			0,188	0,064		
19-24	86	-0,011	0,920			0,150	0,168		
25-36	95	-0,091	0,382			0,124	0,231		
37-48	88	-0,009	0,930			0,040	0,714		
49-60	64	-0,011	0,930			-0,063	0,620		
MW	90	-0,059				0,071			
		Tag				Nacht			
		syst. ABDM · KreaCl				diast. ABDM · KreaCl			
1-3	78	-0,230	0,043	-0,103	0,369	-0,157	0,169	-0,087	0,451
4-6	33	-0,196	0,273	-0,168	0,350	-0,049	0,785	-0,162	0,367
7-12	24	0,206	0,344	0,169	0,440	0,046	0,830	-0,218	0,318
13-18	29	0,080	0,681	0,046	0,814	0,163	0,399	-0,009	0,961
19-24	24	-0,142	0,509	-0,112	0,603	0,137	0,524	0,137	0,524
25-36	31	-0,199	0,283	-0,143	0,442	0,142	0,446	-0,010	0,959
37-48	30	0,006	0,974	-0,124	0,512	0,015	0,938	-0,157	0,407
49-60	19	0,216	0,374	0,387	0,101	0,147	0,548	0,242	0,319
MW	34	-0,032		-0,006		0,056		-0,033	

#### 5.14 Nierenfunktion in Abhängigkeit vom initialen und aktuellen Blutdruck

Anhand des BDs der ABDM und der SBDM aus dem 1. Quartal wurden die Patienten wie in Kapitel 5.6.2 in eine normotone und hypertone Gruppe eingeteilt. Die Werte waren nicht normalverteilt. Die Charakteristika finden sich in Tabelle 27. Der longitudinale Verlauf der KreaCl wurde betrachtet. Ihre Kurven sind in den Abbildungen 27 - 37 zu sehen.

Alle Kurven zeigten einen initialen Clearance-Abfall, danach blieben die Werte auf annähernd konstantem Niveau.

Die Einteilung der Gruppen nach der Tag-ABDM im 1. Quartal ergab weder für die Einteilung nach syst. oder diast. noch nach dem gesamten BD einen signifikanten Unterschied (U-Test  $p > 0,05$ ). Patienten mit syst. und gesamter Normotonie hatten im gesamten Untersuchungszeitraum eine bessere mediane KreaCl als die Hypertoniker (Abb. 28 und 27),

auch die Clearance-Mediane der Patienten mit diast. Hypertonie lagen außer im 2. Quartal unter denen der Normotoniker (Abb. 29).

Patienten, die laut diast. Nacht-ABDM hyperten waren, hatten im Verlauf eine um bis zu 25,9ml/min (18 Monate) bessere KreaCl als die Normotoniker (Abb. 30). Dieser Unterschied war ab dem 4. Quartal signifikant ( $p < 0,05$ ). Gruppen entsprechend der syst. und der gesamten Nacht-ABDM im 1. Quartal konnten nicht gebildet werden, weil in der normotonen Gruppe nur ein bzw. kein Patient gewesen wäre.

Auch Patienten mit diast. Hypertonie laut 24h-ABDM hatten eine teilweise bis zu 9,3ml/min bessere KreaCl als Normotoniker (Abb. 33). Dieser Unterschied war nur nach 36 Monaten signifikant ( $p < 0,05$ ). Die Kurven der Normotoniker nach den Einteilungsgrundlagen syst. und gesamter 24h-ABDM lagen (außer im 3. Quartal) über den Kurven der Hypertoniker (Abb. 32 und 31) ( $p > 0,05$ ). Bei den Normotonikern war zum 5. Jahr nach Tx ein Anstieg der KreaCl um 6,8ml/min bzw. 13ml/min zu sehen (Abb. 32 und Abb. 31).

Gruppierte man die Patienten anhand der SBDM aus dem 1. Quartal in normoton und hyperten, so fand man bei diast. und gesamt hypertenen Patienten durchgehend bessere Clearance-Werte als bei normotonen (Abb. 36 und Abb. 34), dagegen waren diese bei Patienten mit syst. Hypertonie meist niedriger (Abb. 35). Zu keinem Zeitpunkt fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p > 0,05$ ).

In der Regressionsanalyse fand sich kein signifikanter Einfluss des initialen syst., diast. und gesamten BD aus ABDM oder SBDM auf die KreaCl ( $p > 0,05$ ).

Es war kein signifikanter Unterschied zwischen sämtlichen KreaCl-Werten der ABDM und der SBDM der jeweils normotonen bzw. hypertenen Patienten zu finden ( $p > 0,05$ ). Die Werte der KreaCl mit AAD in Abhängigkeit vom initialen BD sind auszugsweise in Tabelle 23 zu finden.

Die KreaCl in Abhängigkeit vom BD aus der ABDM und SBDM im jeweils aktuellen Zeitraum war für normotone und hypertone Patienten nicht signifikant unterschiedlich ( $p > 0,05$ ). Die Clearance-Werte der Normotoniker lagen teils über und teils unter den Werten der Hypertoniker. Beispielhaft sind die Kurven der Normo- bzw. Hypertoniker aus der Tag-ABDM in Abbildung 37 dargestellt.

In der Regressionsanalyse fand sich ein signifikanter Einfluss des nächtlichen und 24h-Blutdrucks auf die KreaCl im 5. Jahr nach Tx. Eine Erhöhung des nächtlichen syst. BDs um 1mmHg führte laut Regressionsgleichung zu einem Absinken der KreaCl um 1,9ml/min ( $p < 0,05$ ), jedoch hatte ein niedrigerer diast. BD auch eine um 4,2 ml/min niedrigere KreaCl zur Folge ( $p < 0,05$ ). Außerdem hatten Alter des Empfängers und des Spenders, Geschlecht des

Spenders, letzte Panel-Reaktivität und MM einen signifikanten Einfluss. Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgleichung betrug 0,923. Die Blutdruckwerte aus der SBDM hatten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf die KreaCl. 3 Monate und 3 Jahre nach Tx hatte das Empfänger- und Spenderalter einen signifikanten Einfluss auf die KreaCl, aber nicht der nächtliche BD. Ebenso hatte der BD aus Tag-ABDM oder SBDM keinen Einfluss auf die KreaCl.

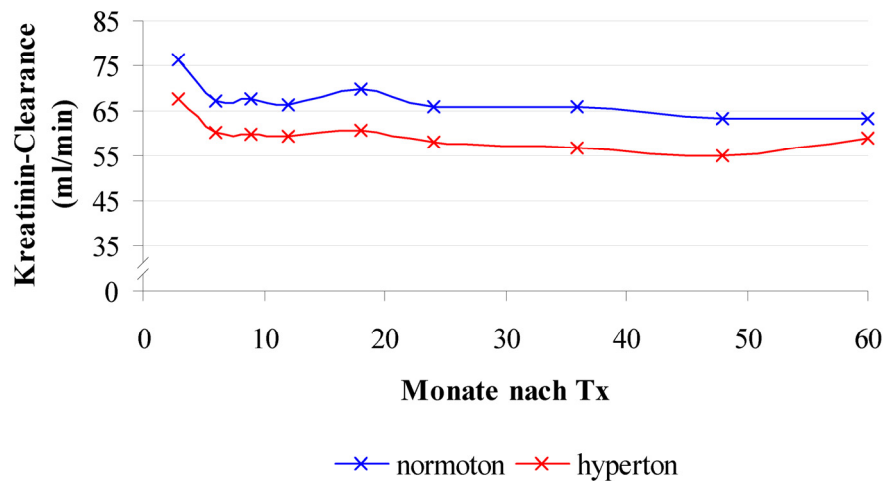


Abb. 27: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer Tag-ABDM

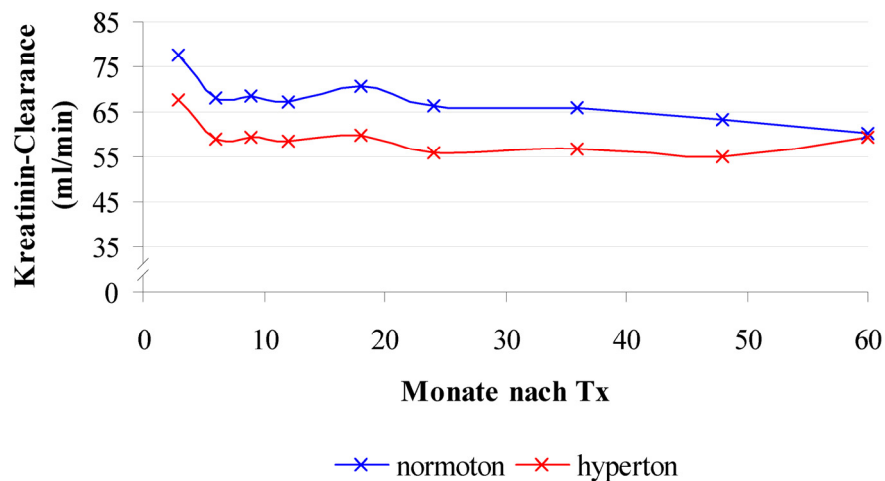


Abb. 28: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer syst. Tag-ABDM

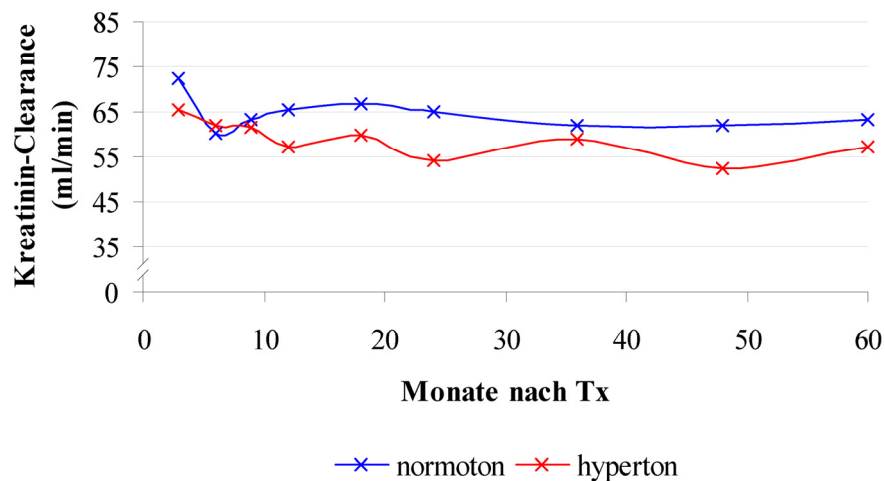


Abb. 29: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer diast. Tag-ABDM

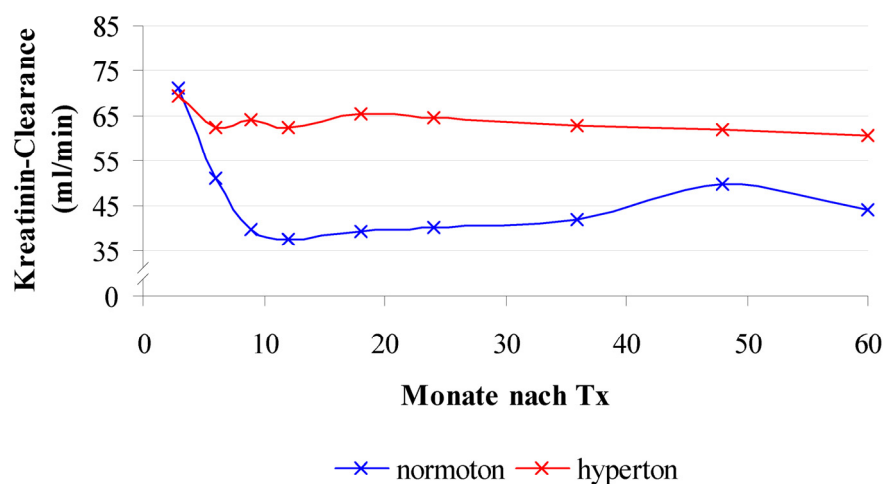


Abb. 30: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer diast. Nacht-ABDM

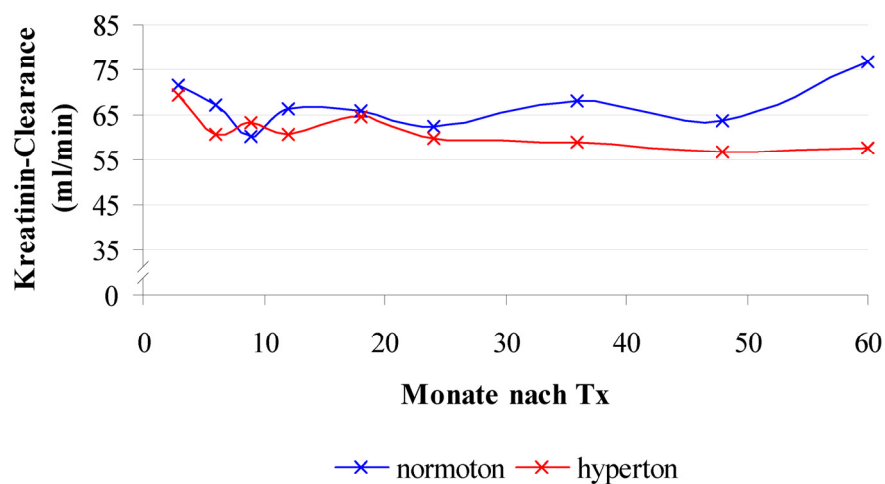


Abb. 31: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer 24h-ABDM

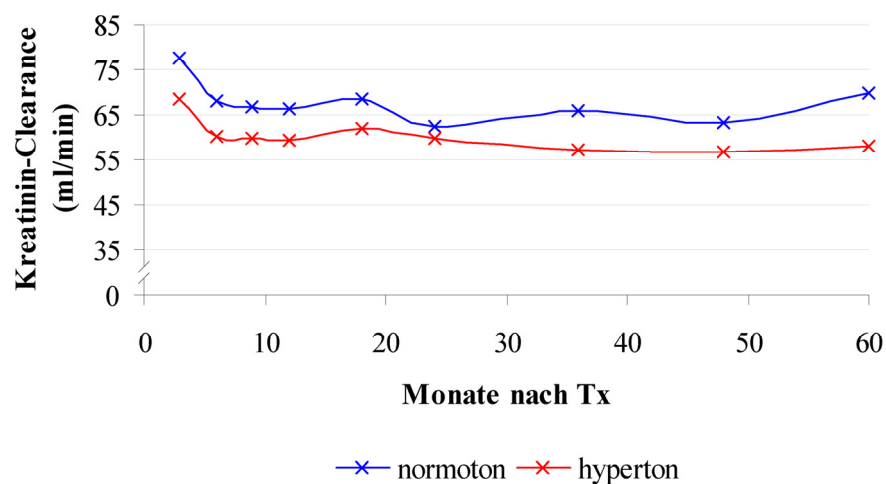


Abb. 32: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer syst. 24h-ABDM

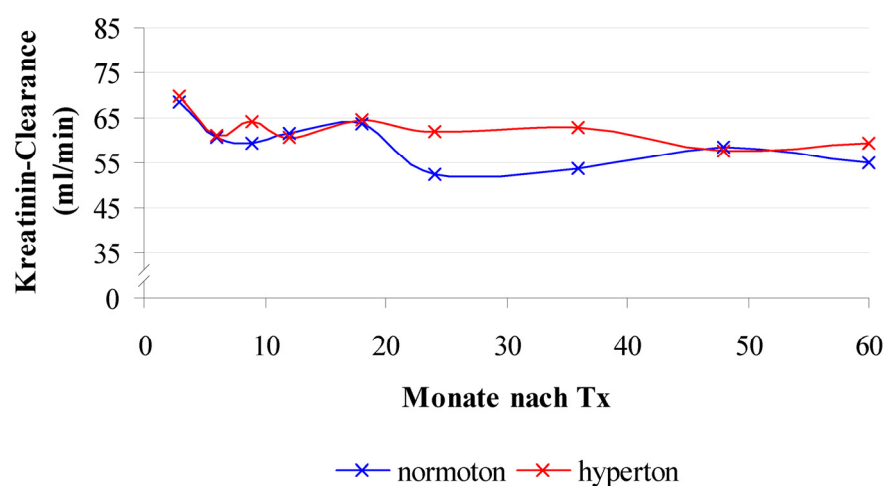


Abb. 33: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer diast. 24h-ABDM

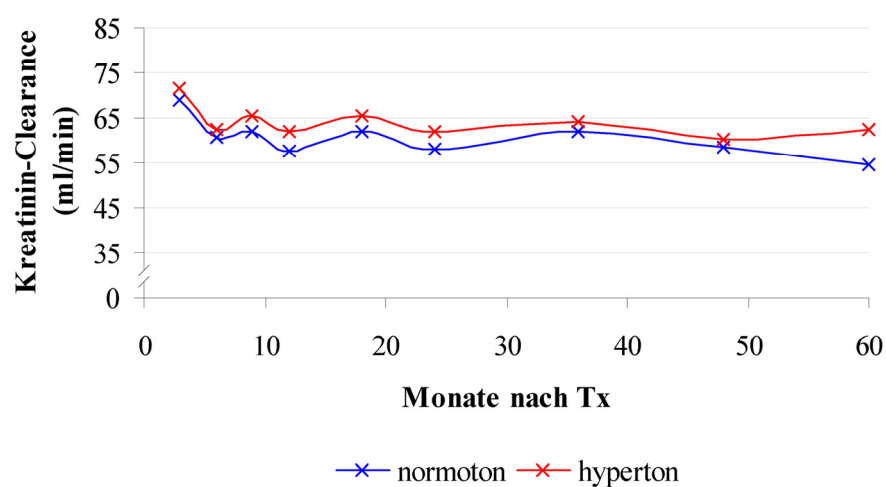


Abb. 34: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer SBDM

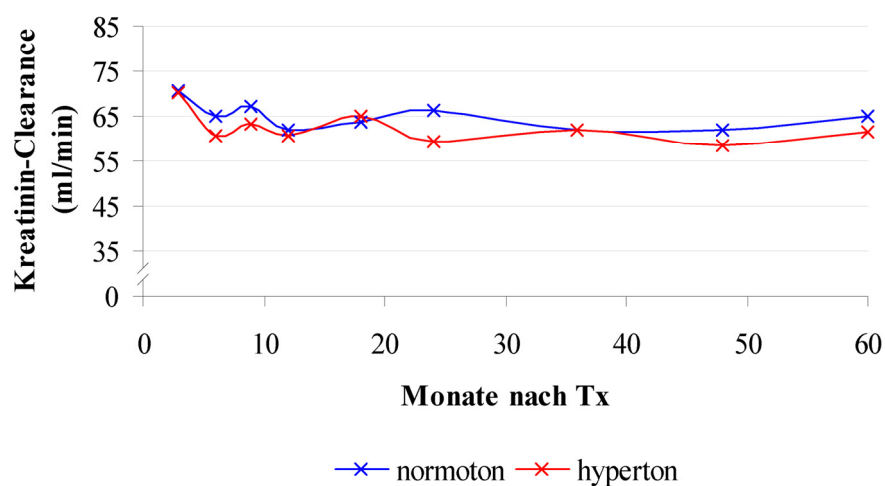


Abb. 35: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer syst. SBDM

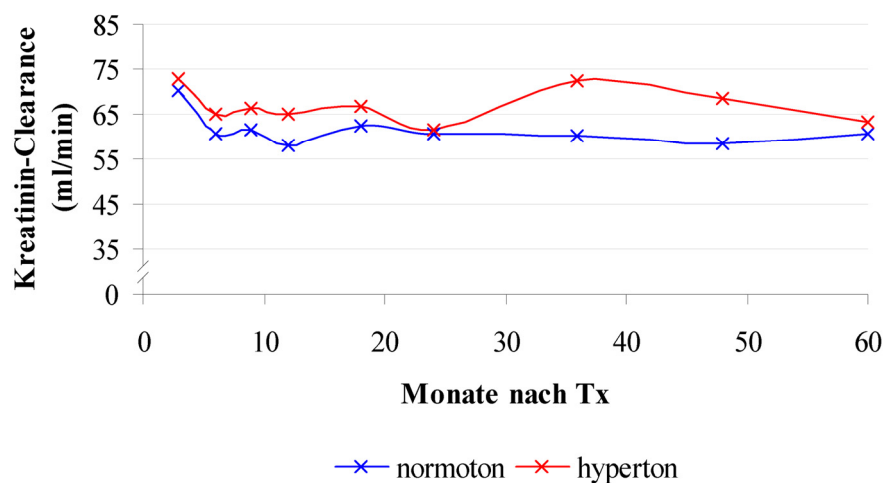


Abb. 36: Verlauf der KreaCl bei Normotonie / Hypertonie laut initialer diast. SBDM

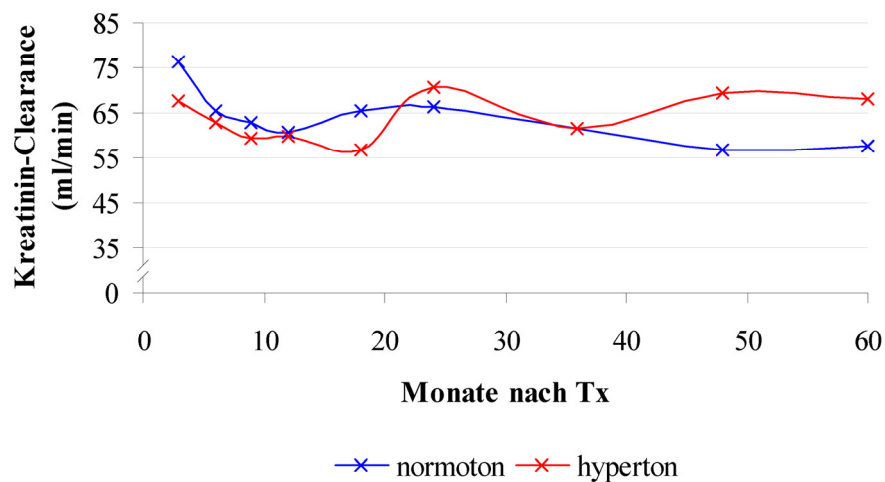


Abb. 37: Verlauf der KreaCl in Abhängigkeit vom Blutdruckniveau laut Tag-ABDM

Tab. 23: KreaCl mit AAD (in ml/min) in Abhängigkeit von initialem BD, Blutdruckmessart und Zeitraum nach Tx

	KreaCl 1-3 Monate nach Tx		KreaCl 49-60 Monate nach Tx	
	Normoton	Hyperton	Normoton	Hyperton
Tag-ABDM	76,6±18,3	67,8±19,3	63,4±13,5	58,8±18,1
Tag-ABDM syst.	77,5±18,5	67,6±19,1	60,3±14,1	59,5±18,2
Tag-ABDM diast.	72,3±20,1	65,5±18,2	63,4±18,3	57,2±16,4
Nacht-ABDM diast.	71,2±20,0	69,6±19,3	44,3±13,3	60,8±17,4
24h-ABDM	71,3±19,3	69,6±19,4	76,6±7,8	57,6±17,5
24h-ABDM syst.	77,8±18,6	68,4±19,4	70,0±10,7	58,2±17,9
24h-ABDM diast.	68,6±17,2	69,8±20,1	55,0±18,7	59,5±17,3
SBDM.	68,8±17,9	71,3±19,8	54,6±20,8	62,4±17,6
SBDM syst.	70,7±18,7	70,2±19,3	65,2±20,5	61,6±17,8
SBDM diast.	70,2±19,1	72,8±18,8	60,8±18,7	63,2±19,0

### 5.15 Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit vom Dippverhalten

Im Median hatten Dipper über den gesamten Untersuchungszeitraum nach Tx eine niedrigere KreaCl als Non-Dipper. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen war aber nicht signifikant ( $p>0,05$ ). Es lag keine Normalverteilung in beiden Gruppen vor. In der Regressionsanalyse fand sich kein signifikanter Einfluss einer Nachtabenkung des BDs auf die KreaCl ( $p>0,05$ ).

Die Untersuchungsergebnisse mit AAD sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tab. 24: KreaCl mit AAD (in ml/min) bei Dippern und Non-Dippern in Abhängigkeit vom Zeitraum nach Tx

ZR	ungemessen		Dipper		Non-Dipper	
	n	KreaCl	n	KreaCl	n	KreaCl
1-3	28	74,9±16,9	5	51,2±14,9	69	68,4±19,8
4-6	74	59,9±18,5	6	62,3±7,2	17	67,2±11,7
7-12	84	61,1±18,0	3	64,6±3,6	13	72,1±16,9
13-18	79	64,8±18,5	5	60,7±16,8	14	61,6±16,2
19-24	72	59,0±19,9	4	63,4±12,0	11	75,1±13,5
25-36	74	62,0±18,4	4	59,8±6,8	17	65,6±16,4
37-48	74	62,2±18,9	7	50,8±9,3	7	56,7±15,5
49-60	58	62,7±18,8	1	46,0±0,0	7	62,4±13,6



### 5.16 Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit von antihypertensiver Medikation

Es ergab sich im U-Test kein signifikanter Unterschied in der KreaCl zwischen Patienten, die 1-3 und Patienten, die 4-7 Antihypertensiva erhielten ( $p>0,05$ ). Kurven dieser Patientengruppen schnitten sich in mehreren Punkten (nicht dargestellt). Auch mit Hilfe der Regressionsanalyse fand sich kein signifikanter Einfluss der Anzahl der antihypertensiven Medikamente auf die KreaCl ( $p>0,05$ ).

Zu Beginn erhielten 17,6% der nierentransplantierten Patienten ACE-Hemmer (ACE) oder AT1-Rezeptorantagonisten (AT1). Im 5. Jahr nach Tx waren es 77,8%. Es zeichnete sich, außer im 5. Jahr, kein signifikanter Unterschied in der KreaCl zwischen Patienten mit und ohne diese Medikation ab ( $p>0,05$ ). Patienten ohne ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten hatten bis auf das 1. Quartal eine bessere KreaCl als Patienten, die diese Medikation erhielten (Abb. 38 und Tab. 25). Im 5. Jahr war der Unterschied von 23,1ml/min signifikant ( $p<0,05$ ). Eine folgende lineare Regressionsanalyse zeigte, dass die KreaCl im 5. Jahr nach Tx abhängig war vom Empfänger- und Spenderalter sowie vom Spendergeschlecht (weibliche Patienten mit höherer Clearance) und der Panel-Reaktivität, aber nicht von der Verabreichung von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten. Der BMI und das Geschlecht des Empfängers hatten ebenso keinen signifikanten Einfluss. Relativ am wichtigsten zur Abschätzung der KreaCl mit Hilfe der Regressionsgleichung war das MM zur Tx bei einem Bestimmtheitsmaß der Gleichung von 0,914. Auch der BD laut Nacht- und 24h-ABDM hatte einen signifikanten Einfluss auf die KreaCl.

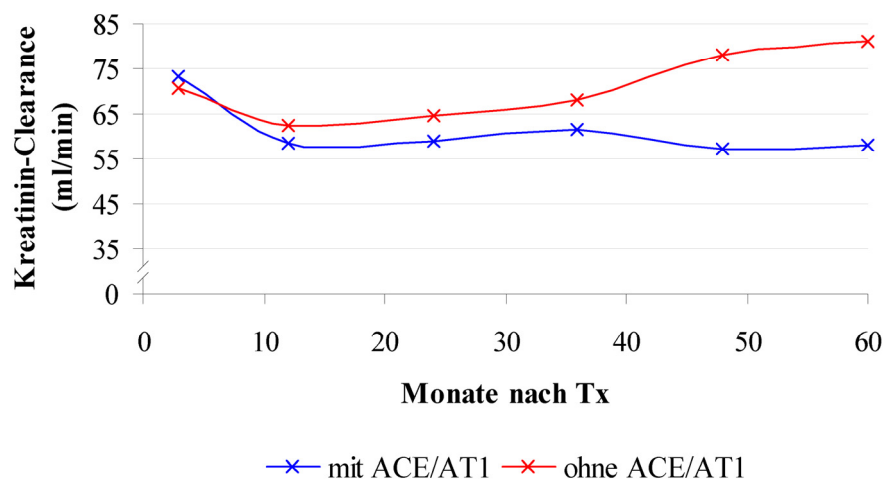


Abb. 38: Verlauf der KreaCl mit bzw. ohne ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten

Tab. 25: KreaCl in Abhängigkeit von der Therapie mit ACE-Hemmern/AT1-Rezeptorantagonisten und Zeitraum nach Tx

ZR	KreaCl					
	1-3	4-12	13-24	25-36	37-48	49-60
mit ACE / AT1	73,3±21,0	58,3±18,2	59,0±16,5	61,5±13,9	57,2±14,6	58,0±15,5
ohne ACE / AT1	70,5±18,7	62,2±18,9	64,5±23,1	67,9±24,7	78,0±24,8	81,2±18,5

### 5.17 Kreatinin-Clearance in Abhängigkeit vom Mismatch

Die Patienten wurden anhand des MM in Gruppen geteilt: 53 Patienten mit MM 0-3 und 47 Patienten mit MM 4-6. Charakteristika für beide Gruppen sind in Tabelle 27 aufgeführt.

Die KreaCl fiel in beiden Gruppen initial ab. Patienten mit niedrigerem MM hatten eine konstant bessere mediane KreaCl (nach U-Test  $p>0,05$ , Abb. 39 und Tab. 26). Es lag keine Normalverteilung innerhalb beider Gruppen vor. Teilte man die Patienten in 3 Gruppen ein, so kreuzten sich alle Kurven, es fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p>0,05$ ). In der Regressionsanalyse zeigte sich nur 5 Jahre nach Tx ein signifikanter Einfluss des MM auf die KreaCl ( $p<0,01$ ). Patienten mit niedrigem MM hatten eine um 10,5ml/min höhere KreaCl bei einem Bestimmtheitsmaß von 0,914.

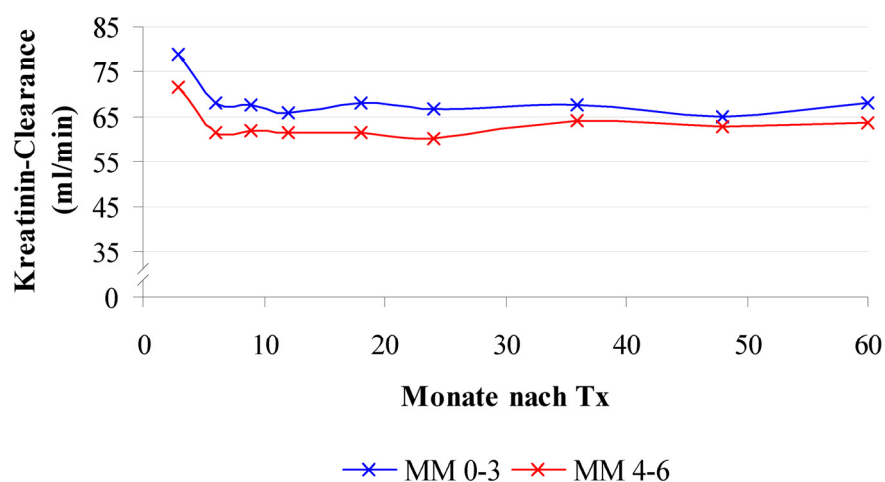


Abb. 39: Verlauf der KreaCl in Abhängigkeit vom MM

Tab. 26: KreaCl mit AAD (in ml/min) in Abhängigkeit von MM und Zeitraum nach Tx

ZR	KreaCl	
	MM 0-3	MM 4-6
1-3	72,9±20,7	67,6±17,1
4-6	64,4±16,2	59,8±17,8
7-9	66,7±17,4	62,3±17,8
10-12	62,6±19,9	60,6±17,7
13-18	67,4±19,1	63,3±17,5
19-24	60,5±20,4	63,3±18,3
25-36	62,9±16,9	60,2±18,4
37-48	58,8±18,5	60,0±18,0
49-60	62,3±20,6	63,5±17,6

Tab. 27: Charakteristika von initialen Normotonikern und Hypertonikern bzw. von Patienten mit niedrigem und hohem MM

Merkmal	normoton	hyperton	MM 0-3	MM
<b>Maße</b>				
Anzahl	38	66	54	48
Weibliches Geschlecht (%)	50,0	25,8	31,5	39,6
Gewicht (kg)	65,5±11,9*	75,0±13,6*	74,0±10,8	70,0±15,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,3±2,7*	24,8±3,1*	24,3±2,2	23,6±3,8
<b>Transplantationsdaten</b>				
Alter (J)	46,0±13,5	50,4±13,2	47,0±12,5	52,4±14,0
Krankheitsdauer vor Tx (J)	18,5±10,5	13,0±10,6	16,0±10,6	14,0±10,8
Dialysejahre vor Tx (J)	2,5±3,7	3,0±3,4	3,0±2,9	2,0±4,2
letzte Panel-Reaktivität (%)	0,0±7,3	0,0±11,6	0,0±7,0	0,0±12,8
MM 0-3 (%)	16,7	36,2		
MM 4-6 (%)	20,6	26,5		
Zweittransplantierte (%)	2,7	13,6	9,3	8,3
Lebendspende (%)	24,3	6,5	5,9	19,2
Alter Spender (J)	45,5±16,9	48,0±16,9	43,0±17,3*	53,0±15,1*
weibliche Spender (%)	64,9	36,9	43,4	50,0
CMV-positive Empfänger (%)	52,6	60,0	59,3	53,2
CMV-positive Spender (%)	44,4	57,8	50,0	54,4
<b>Erkrankungen in (%)</b>				
chronische GN	52,6	68,2	63,0	60,4
interstitielle Nephropathie	26,3	18,2	25,9	16,7

*Fortsetzung Tab. 27*

Merkmal	Normoton	Hyperton	0-3 MM	4-6 MM
diabetische Nephropathie	2,6	1,5	1,9	2,1
Glomerulosklerose	2,6	3,0	1,9	4,2
polyzystische Nierendegeneration	15,8	9,1	11,1	12,5
Nephrektomie	18,4	12,1	18,5	8,3
sonstige	26,3	9,1	14,8	16,7
Diabetes vor Tx	7,9	4,6	7,4	4,2
Diabetes nach Tx	13,2	19,7	20,4	14,6
<b>Immunsuppressiva in %</b>				
Steroide 1. Quartal	97,4	100,0	100,0	97,9
Steroide 3 Jahre	75,0	71,2	69,8	74,5
Sandimmun 1. Quartal	84,2	87,9	88,9	83,3
Sandimmun 3 Jahre	52,8	51,5	49,1	55,3
Prograf 1. Quartal	15,8	10,6	11,1	14,6
Prograf 3 Jahre	44,4	48,5	50,9	42,6
Sandimmun/Prograf 1. Quartal	100,00	98,5	100,0	97,9
Sandimmun/Prograf 3 Jahre	97,2	100,0	100,0	97,9
Immurek 1. Quartal	31,6	56,1	59,3	33,3
Immurek 3 Jahre	22,2	37,9	35,9	29,8
Cellcept 1. Quartal	57,9	39,4	35,2	58,3
Cellcept 3 Jahre	75,0	54,6	54,7	68,1
Sirolimus 1. Quartal	5,3	6,1	5,6	6,3
Sirolimus 3 Jahre	0,0	1,5	1,9	0,0
Basiliximab initial	5,3	6,1	3,7	8,3
<b>Ereignisse in %</b>				
Rejektion	39,5	45,5	38,9	50,0
AMI	5,3	6,1	5,6	6,3

\* = p<0,05

## **6. Diskussion**

### **6.1 Transplantatnephropathie**

Die Tx ist seit mehreren Jahrzehnten ein etabliertes medizinisches Verfahren zur Behandlung von Patienten mit chronischer terminaler Niereninsuffizienz (Dumler und Kilates 2007, Bertolini et al. 2006, Ritz 2006). Eine Vielzahl von Studien bestätigt gute und sehr gute Ergebnisse, die hinsichtlich Transplantat-, Patientenüberleben und Lebensqualität erreicht werden (Song et al. 2007, Innocenti et al. 2007, Kishikawa et al. 2006, Yildirim et al. 2006, Neipp et al. 2006). Die neuen Immunsuppressiva besitzen eine immer höhere Effizienz und bessere Verträglichkeit (Fernandez-Vega et al. 2001), sodass die Probleme bei nierentransplantierten Patienten nicht mehr vorwiegend immunologischer Art sind. Die Gründe für das Transplantatversagen sind vielgestaltig (z.B. immunologische Faktoren, Alter des Empfängers und des Spenders, Geschlecht, Rasse) (Kelm-Kahl 2003, Hariharan 2001); einer der Hauptrisikofaktoren für die Verschlechterung der Transplantatfunktion ist die neu auftretende oder fortbestehende arterielle Hypertonie (Opelz und Döhler 2005, Tylicki et al. 2003, Fernandez-Vega et al. 2001). Diese stellt mit 67-90% den häufigsten Risikofaktor dar (Pilecki et al. 2002, Morgan et al. 2001). Mit ihr korrelieren nicht nur die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Haydar et al 2004, Oliveras et al. 2003, Rigatto et al. 2003, Levey et al. 1998), sondern das Risiko einer chronischen Transplantatnephropathie (Covic et al. 2003). Die progressive renale Dysfunktion ist also auch ein Ergebnis des erhöhten BDs (Kato et al. 2007, Kasiske et al. 2004, Mange et al. 2000). Eine gute Blutdruckeinstellung ist eine Grundvoraussetzung für ein langes Transplantatüberleben.

### **6.2 SBDM und ABDM**

#### **6.2.1 Allgemeines**

In den letzten 10 Jahren haben verschiedene Studien gezeigt, wie nützlich die Blutdruckkontrolle mit der 24h-ABDM zur Beurteilung und Einschätzung der Situation bei nierentransplantierten Patienten ist (Oliveras et al. 2004). Mittels ABDM kann der BD zu den verschiedensten Zeiten betrachtet werden. Tagsüber, während Aktivität, erfolgen die Messungen alle 20 Minuten, während der Nacht alle 30 Minuten. So hat man zur Beurteilung circa 60 Messungen, die den BD während 24 Stunden repräsentieren im Gegensatz zu einer einmaligen Messung während der Sprechstunde in unnatürlicher Umgebung (Lüders et al. 2005, Mitsnefes und Portman 2003, Punzi 1998).

Mit Hilfe der ABDM ist somit im Vergleich zur SBDM eine bessere Risikoabschätzung möglich (Dolan et al. 2005, Vollmer et al. 2005, Hansen et al. 2005). Mit ihrer Hilfe sind Veränderungen im normalen zirkadianen Blutdruckrhythmus, d. h. Non-Dipper-Status und hoher nächtlicher BD, in zunehmendem Maße bei nierentransplantierten Patienten belegt worden (Nakao et al. 2004, McGregor et al. 2001). Es besteht eine bessere Korrelation mit den hypertensiven Endorganschäden (Berl et al. 2005, Ozdemir et al. 2000, Calzolari et al. 1998), mit der linksventrikulären Masse und nächtlichen Myokardischämie, mit der arteriellen Wandstärke, mit ZNS-Schäden und stummen Mediainfarkten, mit Nierenfunktionsstörungen und Retinopathie (Middeke 2006, Dolan et al. 2005). Einige Autoren fanden zwischen der Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und syst. Wach-Blutdruck eine bessere Korrelation als mit anderen ABDM-Parametern (McGregor et al. 2001). Jacob et al. 2004 fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem nächtlichen syst. BD, dem mittleren arteriellen BD sowie dem Pulsdruck mit der Höhe des Serumkreatinins und dem Leiden an koronarer Herzkrankheit. Außerdem wurde gezeigt, dass die ABDM eine sensitivere Methode ist, um eine Hypertonie einzuschätzen und die antihypertensive Therapie zu evaluieren als die SBDM (Khan et al. 2000, Galiatsou et al. 2000). Bei der langfristigen Therapiekontrolle ist sie hinsichtlich der Verhinderung hypertoniebedingter Organschäden signifikant überlegen (Lüders 2007, Middeke 2006).

### **6.2.2 Blutdruckverlauf**

In einigen Studien wurden die Blutdruckdaten nierentransplanterter Patienten untersucht, jedoch wurde in keiner Studie der BD so engmaschig und über einen solch langen Zeitraum kontrolliert wie in der vorliegenden. Untersucht wurden die Blutdruckwerte von Patienten eines Zentrums bis 5 Jahre nach Tx in den ersten zwei Jahren vierteljährlich, dann in 1-Jahres-Abständen. Zwar werteten Opelz und Döhler 2005 Blutdruckdaten ihrer Patienten auch bis 5 Jahre nach Tx aus, sie erhoben jedoch ihre Daten in 2-Jahres-Abständen. Opelz et al. 1998 verfolgten den Sprechstundenblutdruck von 29751 Patienten über 7 Jahre, diese Daten wurden jährlich erhoben. Außerdem bestanden im Gegensatz zu der vorliegenden Studie möglicherweise Unterschiede in der Blutdruckmessung zwischen den in die Studie einbezogenen 262 Transplantationszentren.

Covic et al. 2003 untersuchten Blutdruckeinstellung, Weißkittelhypertonie und abnormalen zirkadianen Rhythmus von nierentransplantierten Patienten, die zum letzten ambulanten Untersuchungstermin normotone Blutdruckwerte hatten. Die SBDM dieser Patienten lag bei 135,5mmHg / 80,6mmHg, der BD aus der Tag-ABDM bei hypertonen 135,3mmHg /

81mmHg. Damit lag die SBDM unter den Werten unserer Patienten (initial syst. 144,3mmHg und diast. 84,6mmHg, 5. Jahr syst. 136,7mmHg und diast. 81,9mmHg), es wurden aber nur zuvor normotone Patienten in die Studie eingeschlossen. 5 Jahre nach Tx war der BD aus der Tag-ABDM mit syst. 126,7mmHg und diast. 77,2mmHg in der vorliegenden Studie niedriger als bei Covic et al. Dagegen lag die mittlere SBDM bei Marcondes et al. 2002 in der frühen Posttransplantationsphase mit 152mmHg / 92mmHg und der BD der 24h-ABDM mit 133mmHg / 85mmHg über den Werten der vorliegenden Studie und jeweils im hypertonen Bereich. Marcondes et al. fanden heraus, dass nur der syst. Tages-Blutdruck die linksventrikuläre Hypertrophie beeinflusst, mit der SBDM fanden sie in ihrer Studie keine Korrelation. Cuspidi et al. 2006 untersuchten den BD von Hypertonikern (ohne Nierentransplantation) mit (Gruppe I) und ohne Diabetes mellitus Typ 2 (Gruppe II). Der mittlere Sprechstundenblutdruck der Gruppe I lag bei 141,9mmHg / 82,3mmHg und der Gruppe II bei 151,0mmHg / 91,1mmHg, die Werte aus der Tag-ABDM in Gruppe I bei 135,8mmHg / 77,6mmHg und in Gruppe II bei 144,9mmHg / 88,3mmHg, die Werte aus der Nacht-ABDM in Gruppe I bei 124,0mmHg / 67,8mmHg und in Gruppe II bei 126,0mmHg / 73,6mmHg. Damit lagen sämtliche Blutdruckwerte der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus über denen der vorliegenden Studie.

In dieser Untersuchung konnten für die SBDM die Werte bis zum 3. Jahr nach Tx fast vollständig ermittelt werden. In keiner der bisher veröffentlichten Studien wurden über eine solche Zeitspanne mit so kurzen Zeitintervallen SBDM-Daten bewertet. Leider sind die Daten der ABDM nicht so vollständig. Pro Patient sind im Mittel 3,3 Messungen erfolgt. Im 1. Quartal nach Tx haben immerhin 79 der 104 Patienten eine ABDM erhalten, in den folgenden Zeitabschnitten lag diese Zahl zwischen 12 und 34. Die ABDM-Blutdruck-Werte entsprechen also einer repräsentativen Stichprobe aus der Studienpopulation. Die Entscheidung zur Durchführung einer ABDM lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Im gesamten Studienzeitraum haben 27,9% der Hypertoniker und 20,8% der Normotoniker im gleichen oder im der jeweiligen SBDM folgenden Zeitraum eine ABDM erhalten. Diese Patienten hatten keinen signifikant höheren Sprechstundenblutdruck als Patienten, bei denen die ABDM nicht durchgeführt wurde. Es können grenzwertige oder schwankende Blutdruckwerte, eine Differenz zwischen ambulant und häuslich erhobenen Blutdruckwerten, der Verdacht auf eine nächtliche Hypertonie, Beschwerden des Patienten und Endorganschäden eine Rolle gespielt haben.

Die gemittelten SBDM-Werte dieser Studie fielen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Tx syst. von  $144,3 \pm 15,6$ mmHg auf  $135,7 \pm 16,5$ mmHg und diast. von  $84,6 \pm 10,7$ mmHg auf

81,9±9,5mmHg ab ( $p<0,01$ ). Auch der Mitteldruck fiel über die Jahre von 104,5±10,6mmHg auf 99,8±10,4mmHg und der Pulsdruck von 59,7±59,7mmHg auf 53,8±13,8mmHg ab ( $p<0,01$ ). Im 3. bis 5. Jahr nach Tx hielt sich der BD auf konstantem Niveau.

Die von allen Patienten gemittelten syst., diast. und Mitteldruckwerte der ABDM lagen ab dem 2. Quartal immer unter den SBDM-Werten. Der syst. Tages-Wert betrug 144,2±12,1mmHg und fiel bis 5 Jahre nach Tx auf 126,7±11,3mmHg ab, der diast. BD fiel von 84,9±8,7mmHg auf 77,2±6,6mmHg ( $p<0,01$ ). Der Mitteldruck fiel von 105,7±8,3mmHg auf 92,4±6,0mmHg und der Pulsdruck von 60,2±10,8mmHg auf 49,4±8,1mmHg ab ( $p<0,01$ ). Die Nachtwerte fielen syst. von 147,8±13,4mmHg auf 121,6±11,8mmHg und diast. von 85,9±10,7mmHg auf 72,0±6,2mmHg ab ( $p<0,01$ ). Beim Mitteldruck nachts war ein Abfall von 108,2±10,4mmHg auf 88,4±6,6mmHg zu verzeichnen, der Pulsdruck fiel bis zum 5. Jahr von 61,8±10,2mmHg auf 48,5±7,1mmHg ( $p<0,01$ ). Die ABDM-Werte zeigten also einen stärkeren Abfall als die SBDM-Werte, die Nachtwerte einen stärkeren als die Tagwerte.

Der Unterschied zwischen SBDM und Tag-ABDM war für den syst. BD am deutlichsten ausgeprägt und in 6 Zeiträumen signifikant. Die Nachtwerte des syst. BDs, diast. BDs und des Mitteldrucks lagen ab dem 2. Quartal grundsätzlich unter den Tagwerten. Am größten war dieser Unterschied für diast. Blutdruckwerte (in 7 Zeiträumen  $p<0,05$ ). Nur der Pulsdruck zeigte keinen vergleichbaren Verlauf zwischen der SBDM und den Tag- bzw. Nacht-ABDM-Werten. Erst ab 21 Monaten nach Tx blieben die ABDM-Werte des Pulsdrucks kontinuierlich unter den SBDM-Werten. Die SBDM überschätzt im Mittel die Werte aus der ABDM, aber auch eine Unterschätzung ist möglich. Die Werte aus der ABDM sind nicht mit Hilfe der SBDM reproduzierbar.

Im Mittel sind der syst. Sprechstunden- und der Tages-Blutdruck nach Tx gut eingestellt worden, nach hypertonen Blutdruckwerten in den ersten 3 Quartalen sanken diese auf normotone Werte ab. Der diast. BD war von Beginn an im Mittel normoton. In der SBDM waren im 1. Quartal nur 36,5% der Patienten syst.-diast. normoton und nach 5 Jahren 57,4%. Der überwiegende Teil der Hypertoniker hatte laut SBDM eine syst. Hypertonie (1. Quartal: 31,7%; 5 Jahre: 23,5%), gefolgt von Patienten mit syst.-diast. Hypertonie (26,9%; 13,2%) und seltener Patienten mit diast. Hypertonie (4,8%; 5,9%). Laut ABDM waren zu Beginn wenige Patienten normoton, jedoch stieg der Anteil der Normotoniker stärker als laut der SBDM an (Tag-ABDM: 20,3%; 71,4% und Nacht-ABDM: 0,0%; 47,6%). Mit Hilfe der ABDM wurde tags häufiger eine diast. Hypertonie festgestellt (Tag-ABDM: 3,8%; 14,3%) als mit der SBDM.



Auch der mittlere syst. BD nachts zeigte im ersten Jahr nach Tx einen starken Abfall, blieb aber im Mittel über dem gesamten Untersuchungszeitraum auf hypertenem Niveau. Die diast. Nachtwerte hingegen waren ab dem 3. Quartal normoton mit kleinen hypertenen Ausreißern im 5. und 8. Quartal. Insgesamt waren nach 5 Jahren nur 2 Drittel der am Tag normotonen Patienten auch nachts normoton.

Syst. und diast. SBDM-Werte aus dem 1. Quartal korrelierten signifikant mit den Werten der folgenden Quartale mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,379$  bzw.  $r=0,376$  ( $p<0,05$ ). Am stärksten korrelierten die SBDM-Pulsdruckwerte miteinander ( $r=0,551$ ,  $p<0,01$ ). Trotzdem waren die Korrelationen insgesamt nur mäßig ausgeprägt, mit Hilfe der SBDM aus dem 1. Quartal kann der folgende BD schlecht abgeschätzt werden.

Der zu Beginn mediane hypertone Sprechstundenblutdruck nahm mit zeitlichem Abstand nach Tx normotone syst. und diast. Werte an (syst.  $139,5\pm 13,9$ mmHg und  $81,5\pm 7,1$ mmHg), jedoch lagen die syst. Blutdruckwerte der initialen Hypertoniker auch noch im 5. Jahr nach Tx signifikant über den Werten der Normotoniker ( $130,5\pm 9,2$ mmHg und  $81,0\pm 7,6$ mmHg). Ebenso hatten Patienten mit initial diast. Hypertonie bis zum 4. Jahr nach Tx einen höheren BD ( $85,5\pm 6,4$ mmHg) als die Normotoniker ( $78,8\pm 6,8$ mmHg) ( $p<0,05$ ). Laut der Blutdruckeinstellung nach Tag-ABDM-Kriterien wurden jedoch im Gegensatz zur SBDM von initial 30 hypertenen Patienten nach 3 Jahren nur 16 normoton. Aber auch von 8 initial normotonen Patienten wurden 4 hyperten. Laut der Nacht-ABDM wurden nur 12 der 38 hypertenen Patienten normoton.

Das initiale Blutdruckniveau schien mit entscheidend zu sein für die Höhe des späteren BDs. Insgesamt konnte aber die Blutdruckeinstellung mit Abstand von der Tx auch bei hypertenen Patienten verbessert werden, ein initial schlecht eingestellter Hypertonus bedeutete nicht einen dauerhaft zu hohen BD laut SBDM. Jedoch bedarf der BD laut Nacht-ABDM noch entscheidender Verbesserung, denn die nächtliche Blutdruckabsenkung war unzureichend. Dies geht laut Bastos et al. 2006 und Toprak et al. 2003 mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Opelz und Döhler 2005 bestätigten, dass eine konstant normotone Blutdruckeinstellung in den ersten 5 Jahren nach Tx mit dem besten Transplantat- und Patientenüberleben assoziiert war, dass dieses Ergebnis jedoch durch einen auch nur zeitweiligen Blutdruckanstieg beeinträchtigt wurde. Berl et al. 2005 berichteten aber, dass eine zu starke Blutdrucksenkung unter syst. 120mmHg und diast. 85mmHg (SBDM.) das kardiovaskuläre Risiko und die Gesamtmortalität steigern kann.

Auf der Suche nach Gründen der nicht zufrieden stellenden Blutdruckeinstellung kann eine geringe Compliance des Patienten, die Umstellung des Körpers auf das neue Organ, die

Einstellung auf die Immunsuppression und das Herantasten an die antihypertensive Medikation genannt werden. Aber auch die Zurückhaltung des Arztes, die antihypertensive Medikation zu erhöhen, dürfte ein wichtiger Faktor sein.

### **6.2.3 Korrelation zwischen SBDM und ABDM**

In der Literatur wird zwar beschrieben, dass SBDM und ABDM miteinander korrelieren, in vergleichenden Studien konnte aber kein Algorithmus und keine Regressionsgleichung zur Vorhersage der ABDM durch die SBDM gefunden werden, weil die ABDM sowohl unter- als auch überschätzt wird (Kato et al. 2007, Lüders et al. 2006, Finkelmann et al. 2005, Covic et al. 2003, Kooman et al. 2001). Überschätzung kann durch den Weißkitteleffekt oder ein normales nächtliches Dipping, Unterschätzung durch die Einnahme der Antihypertensiva kurz vor der SBDM, durch eine Sprechstundennormotension (Gegenteil zu Weißkitteleffekt) oder durch ein erhöhtes nächtliches Blutdruckniveau erklärt werden (Lüders et al. 2005, Mitsnefes und Portman 2003).

Kooman et al. fanden zwischen dem syst. BD aus der Sprechstunde und der Tag-ABDM eine Korrelation  $r=0,65$  ( $p<0,001$ ) und für den diast. BD  $r=0,60$  ( $p<0,001$ ). Covic et al. 2003 stellten eine Korrelation zwischen syst. Sprechstundenblutdruckwerten und 24h-ABDM-Werten von  $r=0,71$  ( $p<0,01$ ) und für die diast. Werte  $r=0,64$  ( $p<0,01$ ) fest. Allerdings lagen im Bland-Altman-Test 8,8% der Werte außerhalb der 2. Standardabweichung, so dass für den diast. BD keine signifikante Korrelation angenommen werden darf. Haydar et al. 2004 fanden eine positive Korrelation zwischen syst. Sprechstundenblutdruck und Tag-ABDM mit  $r=0,561$  ( $p<0,0001$ ) und für den diast. BD  $r=0,483$  ( $p<0,0001$ ).

Wie zu erwarten, waren in der vorliegenden Studie die Korrelationen zwischen Sprechstundenblutdruck- und ABDM-Werten tags stärker ausgeprägt als nachts. Es zeigte sich aber, dass die Korrelationskoeffizienten zwischen Tag-ABDM und syst. Sprechstundenblutdruck kleiner waren und eine geringere Signifikanz aufwiesen als in den zuvor genannten Studien. Dagegen waren die Korrelationen zwischen diast. SBDM-Werten und Tag-ABDM-Werten mit deutlicher Signifikanz größer als zwischen den syst. Werten. In dieser Studie korrelierte die syst. SBDM mit der Tag-ABDM mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von  $r=0,473$  und mit der Nacht-ABDM mit  $r=0,429$ . Diese Korrelationen waren nur 6, 12, 18, 36 und 48 Monate nach Tx signifikant ( $p<0,05$ ). Die Korrelationen zwischen diast. SBDM und Tag-ABDM waren stärker ausgeprägt mit  $r=0,513$  ( $p<0,05$ ), dafür hatten die Korrelationen mit der Nacht-ABDM nur einen mittleren Korrelationskoeffizienten von  $r=0,344$  und waren nur nach 3, 6 und 24 Monaten nach Tx

signifikant. Die Korrelationen zwischen dem Pulsdruck aus SBDM und ABDM waren am stärksten ausgeprägt. Mit der Tag-ABDM betrug  $r=0,658$  ( $p<0,05$ ) und mit der Nacht-ABDM  $r=0,526$  ( $p<0,05$  nach 3, 12, 18, 36 und 48 Monaten). Die Korrelationen des Mitteldrucks waren am geringsten ausgeprägt und selten signifikant ( $p>0,05$ ). In dieser Studie sind SBDM und ABDM im Gegensatz zu anderen Studien selten am selben Tag durchgeführt worden. Somit könnte die intraindividuelle Variabilität des BDs zu einer geringeren Korrelation der an verschiedenen Tagen erhobenen Blutdruckdaten geführt haben. Die etwas schlechtere Korrelation zwischen ABDM und SBDM im Gegensatz zu den Studien von Kooman et al. 2001, Covic et al. 2003 und Haydar et al. 2004 kann auch an der geringeren Anzahl der Werte für die ABDM liegen. Es wurde kein Patienten-Tagebuch geführt, so dass durchaus Werte, die der Schlafperiode zugeordnet worden sind, eigentlich zur Aktivitäts-Zeit am Tage gehörten. Außerdem ist bei der Durchführung der SBDM zwar auf die WHO-Kriterien geachtet worden, aber die Untersucher wechselten, sodass ein subjektiver Einfluss möglich ist.

### **6.2.4 Vorhersage der ABDM durch die SBDM**

Haydar et al. 2004 verglichen die Übereinstimmung der Bluthochdruckeinteilung durch die ABDM und die SBDM bei nierentransplantierten Patienten. Sie untersuchten 261 Patienten, die mindestens 2 Wochen nach Tx eine ABDM erhalten hatten. Die SBDM erfolgte vor ABDM-Durchführung 5 mal durch denselben Assistenten. Sie fanden die oben genannte signifikante positive Korrelation zwischen der SBDM und den ABDM-Tag-Werten, jedoch bestand bei 50% der Patienten eine Differenz von syst. 10mmHg zwischen beiden Messarten. Es ergab sich eine Konkordanzrate zwischen SBDM und ABDM für Normotension von 59,6% und Hypertension von 21,0%. Lingens et al. 1997 fanden beim Vergleich der beiden Blutdruck-Messarten bei 27 nierentransplantierten Kindern eine 63%ige Übereinstimmung. In der PHARAO-Studie 2006 zeigte sich, dass nur 44,6% der durch die SBDM als prähyperton Klassifizierten nach ABDM-Kriterien (bezogen auf die durchschnittliche Tag-ABDM) einen hochnormalen BD hatten, 35,5 % waren bereits hyperten und 19,9% normoton (Lüders et al. 2006).

Die mittlere Konkordanzrate für Normotonie / Hypertonie zwischen SBDM und 24h-ABDM lag in der vorliegenden Studie innerhalb der ersten 5 Jahre nach Tx bei 69,4% und im Vergleich mit der Tag-ABDM bei 67,2%. 79,4% Konkordanz war das höchste Maß an Übereinstimmung innerhalb eines Zeitraums. Die SBDM kann also nicht die aufgrund verschiedener Studien als Goldstandard bestimmte ABDM ersetzen.

Im Mittel wurden in der vorliegenden Studie 69,9% der Hypertoniker laut 24h-ABDM auch mit Hilfe der SBDM als hyperten erkannt (Sensitivität), d. h. es wurden 31,1% der Hypertoniker nicht entdeckt und nicht behandelt. Im Durchschnitt wurden 65,2% der tatsächlichen Normotoniker auch in der SBDM als normoton eingestuft (Spezifität). Damit wurden im Durchschnitt 34,8% der tatsächlichen Normotoniker als hyperten detektiert und erhielten eine antihypertensive Therapie. Mit 74,7% war ein Patient auch nach ABDM hyperten, wenn er in der SBDM diese Diagnose erhielt (positiver prädiktiver Wert). Nimmt man die Tag-ABDM als Referenz, wurden eine Sensitivität von 72,0%, eine Spezifität von 59,5% und ein positiver prädiktiver Wert von 65,7% ermittelt.

### **6.3 Einfluss der antihypertensiven Medikation auf den Blutdruck**

Sämtliche Patienten erhielten Antihypertensiva der verschiedensten Klassen, Diuretika,  $\beta$ -Blocker,  $\alpha$ -Blocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Calcium-Antagonisten und zentral wirksame Antihypertensiva. Im Mittel erhielten sie 3,5 verschiedene antihypertensive Medikamente pro Tag. Die Blutdruckverlaufskurven entsprechen somit nicht dem BD der Normalbevölkerung, sondern spiegeln den Erfolg der antihypertensiven Therapie nierentransplanterter Patienten wieder.

In der vorliegenden Studie hatten Patienten, die viele Antihypertensiva erhielten (4-7 Klassen) laut SBDM einen signifikant höheren syst. BD (bis zu 14mmHg) und Pulsdruck (bis zu 12mmHg) als Patienten mit wenigen Antihypertensiva (1-3 Klassen) ( $p<0,05$ ). Mit Hilfe der 24h-ABDM konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Nur der Pulsdruck der Patienten mit vielen antihypertensiven Medikamenten lag laut ABDM konstant bis zu 15,8mmHg höher (in 3 Zeiträumen signifikant,  $p<0,05$ ). In einer Regressionsanalyse fand sich nur ein signifikanter Einfluss der antihypertensiven Medikation auf den syst. BD 3 Monate nach Tx. Patienten mit weniger Antihypertensiva (1-2) hatten tags einen 14,1mmHg ( $p<0,05$ ) und nachts einen 12,0mmHg ( $p<0,01$ ) niedrigeren BD als Patienten mit vielen verschiedenen Antihypertensiva. Das lässt darauf schließen, dass initial der hohe BD bei Patienten mit schwerer einstellbarer Hypertonie mit einer größeren Anzahl verschiedener Antihypertensiva therapiert wurde. Bei Morgan et al. 2001 bekamen nierentransplantierte Kinder mit unzureichender nächtlicher Blutdruckabsenkung häufiger eine antihypertensive Medikation. Später war der BD im Mittel gut eingestellt, so dass kein Unterschied mehr zwischen beiden Gruppen bestand. Die erhöhte SBDM bei Patienten mit Mehrfachmedikation ist nicht repräsentativ.

#### **6.4 Einfluss des Bluthochdrucks auf die Kreatinin-Clearance**

Nach Beige et al. 2004 korrelierten syst. sowie Pulsdruck mit dem Transplantatüberleben, wobei die Überlebenszeit bei steigendem syst. BD auch unabhängig vom diast. Wert sank. In ihrer Studie untersuchten sie das Nierentransplantatüberleben von 435 Patienten in Abhängigkeit vom häuslichen und Sprechstundenblutdruck. Die multivariate Überlebensanalyse zeigte eine unabhängige Assoziation des syst. BDs mit dem Transplantatüberleben ( $p < 0,05$ ) und eine unabhängige Assoziation des Pulsdrucks mit dem Patienten- und Transplantatüberleben ( $p < 0,005$ ). Ein diast. BD unter 80mmHg führte aber zu einem früheren Transplantatverlust.

Opelz et al. 1998 untersuchten in der Collaborative Transplant Study 29751 nierentransplantierte Patienten. Sie fanden eine Assoziation zwischen dem syst. und diast. Sprechstundenblutdruck und dem Transplantatüberleben, unabhängig vom Auftreten einer akuten Rejektion. Der höhere syst. BD war jedoch auch unabhängig von der Höhe des diast. BDs mit dem Transplantatüberleben assoziiert.

163 Patienten mit progressiver chronischer Nephropathie wurden über 20 Monate im Median von Ruggenenti et al. 2000 untersucht. Als Marker der Nierenfunktion diente ihnen die KreaCl. Sie stellten fest, dass bei der Progression der chronischen Niereninsuffizienz die arterielle Hypertonie eine entscheidende Rolle spielt. Das Risiko eines chronischen Nierenversagens war mit der Höhe des arteriellen BDs streng assoziiert, und die Normalisierung eines erhöhten BDs konnte den renalen Funktionsverlust verzögern. Unklar war allerdings, welcher Blutdruckwert – Zufallsmessung, Messung zu einer bestimmten Tageszeit, vor oder nach Einnahme blutdrucksenkender Medikation – den höchsten Vorhersagewert für die Progression einer chronischen Nierenerkrankung aufweist. In ihrer Untersuchung korrelierte der syst. BD enger mit der Nierenfunktion als der diast.

Kooman et al. 2001 führten über 1 Jahr eine Studie mit 36 nierentransplantierten Patienten mit einer initialen oder progressiven Proteinurie durch, die eine Woche nach Besuch des nephrologischen Zentrums eine ABDM erhielten. Sie fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen der KreaCl und syst., aber nicht diast. 24h-ABDM-Werten ( $r = -0,34$ ).

Den Zusammenhang zwischen BD und Serumkreatinin bei 101 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersuchten Jacob et al. 2004 über einen Zeitraum von 3 Jahren. Diese Patienten hatten mindestens einer ABDM erhalten. Es ließ sich keine Korrelation mit Hilfe der SBDM herstellen. Diese Messmethode war ungeeignet, Aussagen zum Risikopotential der Hypertonie zu machen im Gegensatz zu den Ergebnissen aus der ABDM. Die größte Aussagekraft eines zu erwartenden Nierenschadens bzw. dessen Progression hatten die Höhe

des nächtlichen syst. und mittleren arteriellen BDs sowie des Pulsdrucks. Nach Anwendung eines geschichteten Risikomodells fanden sie eine signifikante Korrelation des Serumkreatinins mit dem syst. Nacht-Blutdruck (initial  $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ; nach 3 Jahren  $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ), mit dem Mitteldruck nachts (initial  $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ; nach 3 Jahren  $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) und dem Pulsdruck nachts (initial  $r=0,50$ ,  $p<0,01$ ; nach 3 Jahren  $p=0,60$ ,  $p<0,01$ ).

In der vorliegenden Studie hielt sich die KreaCl nach einem Abfall von  $75,0\pm 25,0$  ml/min auf  $64,7\pm 23,2$  ml/min auf konstantem Niveau ( $p<0,01$ ). Es bestand zwischen dem Verlauf der KreaCl und den syst. bzw. diast. Blutdruckwerten weder für die SBDM noch für die Tag- bzw. Nacht-ABDM eine signifikante Korrelation. Auch bei der Bewertung von Mitteldruck- und Pulsdruckwerten aus der ABDM sind keine signifikanten Korrelationen gefunden worden ( $p>0,05$ ). In einer multivariaten Regressionsanalyse fand sich erst 5 Jahre nach Tx wie bei Jacob et al. 2004 ein signifikanter Einfluss des nächtlichen syst. und diast. BD auf die KreaCl. Patienten mit einem 1 mmHg höheren syst. BD hatten eine um 1,9 ml/min niedrigere KreaCl ( $p<0,05$ ), aber Patienten mit einem 1 mmHg niedrigeren diast. BD hatten ebenso eine um 4,2 ml/min niedrigere KreaCl ( $p<0,05$ ). Die Regressionsgleichung hatte ein hohes Bestimmtheitsmaß von 0,923. Ein zu niedriger diast. BD führte also wie bei van Bommel et al. 2006 und Beige et al. 2004 zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. 3 Monate und 3 Jahre nach Tx hatte das Empfänger- und Spenderalter einen signifikanten Einfluss auf die KreaCl, nicht aber der nächtliche BD. Man muss also davon ausgehen, dass andere Parameter die KreaCl stärker beeinflussten und daher der nächtliche BD nicht signifikant mit der KreaCl korrelierte.

Die KreaCl initial normotoner Patienten laut Tag-ABDM, aufgeschlüsselt in syst. und diast. BD, war im Verlauf konstant höher als die KreaCl der Hypertoniker (gesamt: bis zu 9,2 ml/min; syst.: bis zu 10,9 ml/min; diast.: bis zu 11,0 ml/min), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p>0,05$ ). Dagegen hatten Patienten, die während der Nacht einen hypertonen diast. BD hatten, eine um bis zu 25,9 ml/min bessere KreaCl als Normotoniker. Ab dem 4. Quartal ist dieser Unterschied im Verlauf der KreaCl signifikant ( $p<0,05$ ). Patienten mit einer erhöhten diast. SBDM hatten eine bessere KreaCl als normotone Patienten. Für die syst. SBDM ließ sich diese Beobachtung nicht feststellen. Die Nierenfunktion im Verlauf der initialen Normo- und Hypertoniker laut SBDM war zu keinem Zeitpunkt signifikant verschieden ( $p>0,05$ ).

In der Regressionsanalyse war kein signifikanter Einfluss der initialen Blutdruckklassifizierung auf die KreaCl nachzuweisen ( $p>0,05$ ).

Wadei et al. untersuchten 119 Patienten 1 Jahr nach Tx. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen nächtlichem syst. Blutdruckabfall und glomerulärer Filtrationsrate. In der vorliegenden Studie lag jedoch die KreaCl der Non-Dipper stets über der Clearance der Dipper, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Die Patienten dieser Studie erhielten nach Tx Calcineurin-Inhibitoren und weitere Immunsuppressiva wie Imurek, CellCept, Sirolimus und Basilixmab, die auch einen blutdrucksteigernden Effekt haben können (Galiatsou et al. 2000, van den Dorpel et al. 1996). Die zu Beginn höhere Dosis wurde allmählich reduziert, sodass diese Komponente eine abnehmende Bedeutung haben dürfte.

### **6.5 Einfluss der antihypertensiven Medikation auf die Kreatinin-Clearance**

Bluthochdruck und Nephrotoxizität sind eine häufige Komplikation der Immunsuppression mittels Cyclosporin A nach Tx. Deshalb ist eine Langzeitblutdruckbehandlung bei hypertonen nierentransplantierten Patienten obligatorisch, um die Transplantatfunktion zu schützen. Der Einsatz von ACE-Hemmern zur Behandlung des Bluthochdrucks bei Nierentransplantierten wurde lange Zeit kontrovers diskutiert (Suwelack et al. 2003). Sie besitzen einen renoprotektiven Effekt (Maschio et al. 1996), da sie den intraglomerulären Druck senken und die Expression von TGF  $\beta$  (Transforming Growth Factor) hemmen. Dieses Cytokin steht im Zusammenhang mit der Pathogenese der Transplantatnephropathie. ACE-Hemmer bewirken aber eine Dilatation der efferenten Arteriolen und zusammen mit einer Cyclosporin A induzierten Konstriktion der afferenten Arteriolen können sie den glomerulären Perfusionsdruck und die Filtrationsrate reduzieren. Sie sind heute mit AT1-Rezeptorantagonisten und Calcium-Antagonisten Mittel der ersten Wahl bei hypertonen nierentransplantierten Patienten (Tylicki et al. 2003). Bisher konnten keine Unterschiede bezüglich der Renoprotektion und antihypertensiven Wirksamkeit zwischen ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten ermittelt werden (Barnett et al. 2004). Der Effekt ist nicht abhängig vom erreichten BD, sondern muss auf spezifische Effekte der Angiotensin-Blockade bezogen werden (Pohl et al. 2005, Remuzzi et al. 2004, Nakao et al. 2004, Adamczak et al. 2002). So verlangsamte der ACE-Hemmer Ramipril den Abfall der glomerulären Filtrationsrate und reduzierte die Progression zum terminalen Nierenversagen um 50% verglichen mit anderen Medikamentengruppen (Ruggenenti et al. 2005). Aber auch  $\beta$ -Blocker sind in der antihypertensiven Behandlung effektiv und halten die Transplantatfunktion mindestens über 5 Jahre stabil (Suwelack et al. 2003). Insgesamt ist es zum Teil kompliziert,

den BD hypertoner nierentransplantierten Patienten zu behandeln. Viele Patienten benötigen 3-5 Antihypertensiva, um einen optimalen BD zu erreichen (Weir 2004).

In der vorliegenden Studie erhielten zu Beginn 17,6% und nach 5 Jahren 77,8% der Patienten ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten. Patienten ohne das RAS blockierende Medikamente hatten im 5. Jahr nach Tx eine 23,1ml/min bessere Kreatinin-Clearance ( $p<0,05$ ). In der Regressionsanalyse fand sich aber kein signifikanter Einfluss dieser Medikation auf die KreaCl ( $p>0,05$ ). Die Anzahl der verabreichten Antihypertensiva hatte ebenso keinen signifikanten Effekt auf die KreaCl der Patienten ( $p>0,05$ ).

### **6.6 Einfluss des Mismatches auf den Blutdruck und die Kreatinin-Clearance**

Risikofaktoren für eine chronische Transplantatnephropathie sind Fehlübereinstimmungen am HLA-A, -B und -DR-Locus (Wolters et al. 2005, Siddiqi et al. 2004, Uboldi de Capei et al. 2004, Viklicky et al. 1999). Nach Setterberg et al. 2000 lag das Odds Ratio für eine chronische Rejektion bei Patienten mit einem HLA-AB MM bei 3,2. Mit einem HLA-DR MM lag das Odds Ratio bei 3,1, mit 2 HLA-DR MMs sogar bei 3,8. Ein gutes HLA-DR MM reduziert insbesondere das Risiko für akute Rejektionen und damit das Langzeit-Risiko einer chronischen Rejektion (Opelz et al. 1999). Zu den immunologischen Risikofaktoren zählen außerdem eine positive Panel-Reaktivität, verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion, akute Rejektion und suboptimale Immunsuppression (Micozkadioglu et al. 2005).

In der Regressionsanalyse fand sich ein signifikanter Einfluss des MMs auf den syst. BD nachts 3 Monate nach Tx ( $p<0,05$ ). Ein niedriges MM hatte einen um 6,6mmHg niedrigeren BD zur Folge. Dieser Einfluss war später nicht mehr nachzuweisen. Den Tages-Blutdruck ebenso wie die Werte der SBDM beeinflusste das MM nicht ( $p>0,05$ ). Jedoch hatten Patienten mit einem niedrigen MM (0-2) in der SBDM über den gesamten Untersuchungszeitraum bis zu 13mmHg niedrigere syst. Blutdruckwerte als Patienten mit hohem MM (5-6). Dieser Unterschied war aber im U-Test nicht signifikant ( $p>0,05$ ).

Die KreaCl der Patienten mit niedrigem MM lag in jedem Zeitraum über der Clearance der Patienten mit hohem MM ( $p>0,05$ ). In der Regressionsanalyse fand sich ein signifikanter Einfluss nur 5 Jahre nach Tx ( $p<0,01$ ). Patienten mit niedrigem MM hatten eine 10,5ml/min höhere KreaCl bei einem Bestimmtheitsmaß der Regressionsgleichung von 0,914. Außerdem hatten das Empfänger- und Spenderalter, das Spendergeschlecht, die letzte Panel-Reaktivität und der BD aus der 24h-ABDM einen signifikanten Einfluss auf die KreaCl 5 Jahre nach Tx.



### **6.7 Einschränkungen der Studie**

In die Beurteilung der vorliegenden Studie und deren Ergebnisse müssen kritische Einschränkungen einfließen. Die Untersuchung erfolgte als retrospektive Kohortenstudie. Die Art dieser Vorgehensweise ist durch Vor- und Nachteile charakterisiert.

Vorteile:

- Die vorhandenen Patientendaten können genutzt werden.
- Zusätzliche, zeitlich und finanziell aufwendige Untersuchungen entfallen.
- Die Beobachtung der Patienten erfolgt ohne Beeinflussung durch den Untersucher.
- Geringer Zeitaufwand.

Nachteile:

- Keine Randomisierung.
- Teilweise unterschiedliche Größen der zu untersuchenden Gruppen.
- Teilweise unvollständige Datenerfassung.
- Kein Vergleich mit einer Placebogruppe möglich.
- Mindestens 36 Monate follow up als Einschlusskriterium.

### 7. Schlussfolgerung

Die Höhe des BDs wird von vielen Faktoren beeinflusst. In der Literatur werden als Risikofaktoren für einen erhöhten BD Rauchen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus, ebenso wie eine positive Familienanamnese, Alter > 60 Jahre, Übergewicht und körperliche Inaktivität u.a. beschrieben. Das Vorliegen von Endorganschäden erhöht das Risiko eines Hypertoniepatienten, weitere Herz-Kreislaufkomplikationen zu erleiden. Studien haben gezeigt, dass die bei nierentransplantierten Patienten häufige arterielle Hypertonie einer der Hauptrisikofaktoren für die Verschlechterung der Transplantatfunktion und des -überlebens ist. Die exakte Einschätzung des BDs und die Optimierung der Einstellung sind äußerst wichtig zur Sicherung der Transplantatfunktion.

Der Verlauf des BDs Nierentransplantiierter und dessen Einfluss auf die Transplantatfunktion wurden in Abhängigkeit von der Messart in dieser retrospektiven Studie bis 5 Jahre nach Tx untersucht. Bisher konnte zu dieser Fragestellung noch keine Erhebung mit so engmaschigen Messzeitpunkten über den genannten Zeitraum gefunden werden.

Die Blutdruckeinstellung war nur teilweise optimal. Der syst. BD aus SBDM und Tag-ABDM fiel vom hypertonen auf normotones Niveau ab, nachts hatten die Patienten jedoch auch 5 Jahre nach Tx noch einen leicht erhöhten BD. Der diast. BD war laut SBDM und Tag-ABDM von Beginn an normoton, nachts fiel er auf normotone Werte ab. Der mittlere Tagesblutdruck war bis auf den initialen Wert höher als der nächtliche BD, jedoch waren im Verlauf anders als in der Literatur beschrieben nur zwischen 13,3% und 29,4% der Patienten Dipper.

Die syst. und diast. Werte aus der SBDM lagen konstant über den Werten der ABDM. Die Ergebnisse der beiden Messarten korrelierten nur mäßig und geringer als in der Literatur beschrieben. Die stärkste Korrelation fand sich am Tag bei diast. und Pulsdruck-Werten. Ein in der ABDM nachgewiesener Hypertonus wurde nur mit einer Sensitivität von 0,70 mit Hilfe der SBDM erkannt, ein Teil der Patienten hätte auf Grundlage der SBDM eine unzureichende antihypertensive Therapie erhalten. Dagegen wurden 34,8% der Patienten falsch als hyperten klassifiziert und unnötig therapiert. Die SBDM kann die ABDM nicht ersetzen.

Das initiale Blutdruckniveau war entscheidend für den späteren Verlauf des BDs. In der SBDM hypertone Patienten hatten später zwar normotone, aber trotzdem zumeist höhere syst. Blutdruck- und Pulsdruck-Werte als initiale Normotoniker. Patienten mit initialer diast. Hypertonie hatten auch später einen höheren diast. BD.

Patienten mit einer schwer einstellbaren Hypertonie erhielten mehrere Antihypertensiva. Trotzdem hatten sie in der SBDM einen höheren syst. BD und Pulsdruck als Patienten mit wenigen Antihypertensiva. Mit der ABDM konnte dieser Unterschied nicht nachgewiesen

werden. In der Regressionsanalyse zeigte sich dieser Zusammenhang nur zwischen der antihypertensiven Medikation und dem syst. BD der ABDM 3 Monate nach Tx.

Das MM hatte keinen signifikanten Einfluss auf die SBDM. Jedoch hatten Patienten mit niedrigem MM eine konstant bessere syst. SBDM als Patienten mit hohem MM. Auch in der ABDM war kein signifikanter Einfluss des MMs auf den BD nachzuweisen. Die Regressionsanalyse zeigte einen günstigen Einfluss eines niedrigen MMs auf den syst. BD nachts 3 Monate nach Tx.

Die KreaCl hielt sich nach einem initialen Abfall auf konstantem Niveau. Anders als in der Literatur beschrieben, korrelierte nach den eigenen Ergebnissen die KreaCl nicht mit dem BD aus der SBDM oder ABDM. Auch in der Regressionsanalyse fand sich erst 5 Jahre nach Tx ein Einfluss des nächtlichen BDs auf die KreaCl. Patienten mit erhöhtem syst. BD hatten zu diesem Zeitpunkt eine schlechtere KreaCl, aber ein zu niedriger diast. BD führte, wie auch in der neuesten Literatur beschrieben, ebenfalls zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Patienten mit initial nächtlicher diast. Hypertonie hatten eine bessere KreaCl als Normotoniker (signifikant ab dem 4. Quartal). In der Regressionsanalyse fand sich kein Einfluss der initialen Blutdruckdruckklassifizierung auf die KreaCl. Ein signifikanter Unterschied zwischen der KreaCl von Dippern und Non-Dippern war nicht nachzuweisen.

Es ist oft schwierig, den BD hypertoner nierentransplantierter Patienten zu behandeln. Viele Patienten benötigen 3-5 Antihypertensiva, um einen optimalen BD zu erreichen. Zu Beginn dieser Studie erhielten 17,6%, nach 5 Jahren 77,8% der Patienten Medikamente, die das RAS blockieren. Dies hatte jedoch, anders als erwartet, keinen positiven Effekt auf die KreaCl. Auch die Anzahl der verabreichten Antihypertensiva hatte keinen Einfluss auf die KreaCl.

Der in der Literatur beschriebene Einfluss des MMs auf die KreaCl konnte nicht nachgewiesen werden. Die KreaCl der Patienten mit niedrigem MM war zwar konstant, aber nicht signifikant besser als im Vergleich zu Patienten mit hohem MM. Jedoch fand sich in der Regressionsanalyse ein positiver Einfluss eines niedrigen MMs 5 Jahre nach Tx.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass nach einer Tx eine intensive Optimierung des BDs wichtig ist. Die ABDM kann nicht durch die SBDM ersetzt werden. Gründe für eine Transplantatverschlechterung sind multifaktoriell, der BD spielt dabei eine wichtige Rolle. Weitere prospektive Studien sind erforderlich, um den Nutzen der ABDM zu prüfen.

**8. Literaturverzeichnis**

- Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. 2002. Kidney and hypertension. *Kidney Int (Suppl)*, 80: 62-67.
- Barnett AH, Bain SH, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, Mustonen J. 2004. Angiotensin-receptor blockade versus converting–enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 351: 1952-1961.
- Bastos JM, Bertoquini S, Silva JA, Polonia J. 2006. Relationship between ambulatory blood pressure monitoring values and future occurrence of ischemic cerebrovascular and coronary events in hypertensive patients. *Rev Port Cardiol*, 25: 305-316.
- Beige J, Maier T, Martus P, Moosmayer I, Kreutz R, Offermann G, Zidek W. 2004. Blood pressure and pulse pressure in renal transplantation. *Tx Med*, 16: 70-75.
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Pohl M, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ, The Collaborative Study Group. 2005. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*, 16: 2170-2179.
- Bertolini L, Maggiore U, Savazzi G. 2006. Perspectives on treatment of the renal failure. *Recenti Prog Med*, 97: 759-770.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. 2003. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*, 107: 1297-1302.
- Calzolari A, Giordano U, Matteucci MC, Pastore E, Turchetta A, Rizzoni, G, Alpert BS. 1998. Hypertension in young patients after renal transplantation: ambulatory blood pressure monitoring versus casual blood pressure. *Am J Hypertens*, 11: 497-501.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, De Leeuw PW, Duprez DA, Faquard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. 2003. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*, 348: 2407-2415
- Covic A, Goldsmith DJA. 1999. Ambulatory blood pressure monitoring in nephrology: focus on BP variability. *J Nephrol*, 12:220 -229.
- Covic A, Goldsmith DJA, Covic M. 2000. Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dilatation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 35: 617-623.

- Covic A, Goldsmith DJA, Gubeth-Tatomir P, Seica A, Jayawardene S, Agharazii M, Afzali B. 2003. What added value does ambulatory bloodpressure monitoring brings to the management of post renal transplantation hypertension? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 107: 89-97.
- Covic A, Haydar AA, Goldsmith DJA. 2004. Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients: a critique and literature review. *Semin Dial*, 17: 255-259.
- Covic A, Mititiuc I, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. 2002. The reproducibility of the circadian BP rhythm in treated hypertensive patients with polycystic kidney disease and mild chronic renal impairment: a prospective ABPM study. *J Nephrol*, 15: 497-506.
- Covic A, Segall L, Goldsmith DJA. 2003. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplantation: should ABPM be routinely performed in renal transplant patients? *Transplantation*, 76: 1640-1642.
- Guidelines Committee. 2003. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. [Guidelines]. *J Hypertens*, 21: 1011-1053
- Cuspidi C, Meani S, Lonati L, Fusi V, Valerio C, Sala C, Magnaghi G, Maisaidi M, Zanchetti A. 2006. Short-term reproducibility of a non-dipping pattern in type 2 diabetic hypertensive patients. *J Hypertens*, 24: 647-653.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. 2005. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin Outcome Study. *Hypertension*, 46: 156-161
- Dumler F, Kilates C. 2007. Metabolic and nutritional complications of renal transplantation. *J Ren Nutr*, 17: 97-102.
- Fernandez-Vega F, Tejada F, Baltar, J, Laures A, Gomez E, Alvarez J. 2001. Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant (Suppl)*, 16: 110-113.
- Finkelstein JD, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Turner ST. 2005. Lack of agreement between office and ambulatory blood pressure responses to hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens*, 18: 398-402.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, Larson MG, Leip EP, Vasan RS, Levy D. 2005. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 111: 1121-1127.

- Frost BK, Hajjar IM. 2006. Improving patient outcomes with ambulatory blood pressure monitoring in elderly with hypertension. *J Am Acad Nurse Pract*, 18: 104-115.
- Galiatsou E, Morris STW, Jardine AG, Rodger RSC, Watson MA, Elliott HL. 2000. Cardiac and vascular abnormalities in renal transplant patients: differential effects of Cyclosporin and Azathioprine. *J Nephrol*, 13: 185-192.
- Gavrilovici C, Goldsmith DJA, Reid R, Gubeth-Tatomir P, Covic A. 2004. What is the role of ambulatory BP monitoring in pediatric nephrology? *J Nephrol*, 17: 642-655.
- Gerin W, Marion RM, Friedman R, James GD, Bovbjerg DH, Pickering TG. 2001. How should we measure blood pressure in the doctor's office? *Blood Press Monit*, 6: 257-262.
- Giles DG. 2006. Circadian rhythm of blood pressure on the relation to cardiovascular events. *J Hypertens (Suppl)*, 24: 11-16.
- Giordano U, Matteucci MC, Calzolari A, Turchetta A, Rizzoni G, Alpert BS. 2000. Ambulatory blood pressure monitoring in children with aortic coarction and kidney transplantation. *J Pediatr*, 136: 520-523.
- Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. 2005. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension*, 45: 499-504.
- Hariharan S. 2001. Long-term kidney transplant survival. *Am J Kidney Dis (Suppl)*, 38: 44-50.
- Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, Agharazii M, Smith E, Gordon I, O'Sullivan H, Goldsmith DJA. 2004. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation*, 77: 849-853.
- Holzgreve H. 2006. Welcher Blutdruck ist entscheidend für das Risiko: Pulsdruck, systolischer oder diastolischer Wert? *Cardiovasc*, 1: 49.
- Innocenti GR, Wadei HM, Prieto M, Dean PG, Ramos EJ, Textor S, Khamash H, Larson TS, Cosio F, Kosberg K, Fix L, Bauer C, Stegall MD. 2007. Preemptive living donor kidney transplantation: do the benefits extend to all recipients? *Transplantation*, 83: 144-149.
- Jacob P. 2001. Charakterisierung von Blutdruckphänomenen und deren kardiovaskuläres Risiko - Relevanz unter besonderer Berücksichtigung von Therapietreue (Compliance) [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

- Jacob P, Hartung R, Bohlender J, Stein G. 2004. Utility of 24h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J Hum Hypertens*, 18: 745-751.
- Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Silkensen JR, Sahadevan M, Snyder JJ. 2004. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*, 43: 1071-1081.
- Kato T, Horio T, Tomiyama M, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakata H, Nakahama H, Kawano Y. 2007. Reverse white-coat effect as an independent risk for microalbuminuria in treated hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant*, 22: 911-916.
- Kelm-Kahl I. 2003. Langzeit-Überlebenszeit nach Nierentransplantation - Kardinalfaktoren sind Alter, Histokompatibilität und Hypertonie. *Aktuelle Urol*, 34: 425.
- Khan IA, Gajaria M, Stephens D, Balfe JW. 2000. Ambulatory blood pressure monitoring in children: a large center's experience. *Pediatr Nephrol*, 14: 802-805.
- Kishikawa H, Ichikawa Y, Arichi N, Tokugawa S, Yoshioka I, Nishimura K, Okuno A, Fujii N, Nojima M. 2006. Kidney transplantation in patients receiving dialysis treatment for more than 10 years. *Transplant Proc*, 38: 3445-3447.
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. 1996. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*, 334: 13-18.
- Kooman JP, Christiaans MHC, Boots JMM, van der Sande FM, Leunissen KML, van Hooff JP. 2001. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 37: 1170-76.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan, G, Foley RN, Kasiske, BL, Klag MJ, Mailloux LU, Manske CL, Meyer KB, Parfrey PS, Pfeffer MA, Wenger NK, Wilson PWF, Wright JT. 1998. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis*, 32: 853-906.
- Lingens N, Dobos E, Witte K, Busch C, Lemmer B, Klaus G, Schärer K. 1997. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*, 11: 23-26.
- Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AE. 1993. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin- and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens*, 11: 439-442.

- Lüders S. 2007. Mit ABDM wird die Diagnose Hochdruck hieb- und stichfest. *Forschung und Praxis* 445: 18-20.
- Lüders S, Franz IW, Hilgers KF, Homuth V, Mengden T, Tholf U, Eckert S, Sanner B. 2005. Langzeitblutdruckmessung: Statement der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL. *Dtsch Med Wochenschr*, 130: 2664-2668.
- Lüders S, Schrader J, Zidek W, Berger J, Böhm M, Middeke M, Unger T, Motz W, Lübcke C, Gansz A, Brokamp L, Schmieder RE, Trenkwalder P, Haller H, Dominiak O [Vortrag]. 2006. Ambulatory blood pressure measurement in prehypertension: analysis of the PHARAO-Study: prevention of Hypertension with the ACE-inhibitor Ramipril in patients with high-normal blood pressure - a prospective, randomised, controlled prevention trial of the German Hypertension League. In: Middeke M, Hrsg. 30. Wissenschaftlicher Kongress „Hypertonie 2006“ der Deutschen Hochdruckliga e. V. DHL – Deutsche Hypertonie Gesellschaft zusammen mit der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie und der Schweizerischen Hypertoniegesellschaft. *Dtsch Med Wochenschr*, 131.
- Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. 2000. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA*, 283: 633-338.
- Mange KC, Feldman HI, Joffe MM, Fa K, Bloom RD. 2004. Blood pressure and the survival of renal allografts from living donors. *J Am Soc Nephrol*, 15: 187–193.
- Marcondes AM, De Lima JJ, Giorgi DM, Vieira ML, de Andrade JL, Ianhez LE, Krieger EM. 2002. Twenty-four hour blood pressure profile and left ventricular hypertrophy early after renal transplantation. *Ren Fail*, 24: 207-213.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P. 1996. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor Benazepril on the progreesion of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*, 334: 939-945.
- McGregor DO, Olsson C, Lynn KL. 2001. Autonomic dysfunction and ambulatory blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation*, 71: 1277-1281.
- Micozkadioglu H, Ozdemir FN, Sezer S, Arat Z, Haberal M. 2005. Weight gain after living-related renal transplantation affects long-term graft function. *Transplant Proc*, 37: 1029–1032.
- Middeke M. 2006. Was wissen Sie über Dipper und Nondipper? *MMW Fortschr Med*, 23:51-52.
- Mitsnefes MM, Portman RJ. 2003. Ambulatory blood pressure monitoring in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 7: 86-92.



- Morgan H, Khan I, Hashmi A, Hebert D, McCrindle BW, Balfe JW. 2001. Ambulatory blood pressure monitoring after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*, 16: 843-847.
- Nakao N, Seno H, Kasuga H, Toriyama T, Kawahara H, Fukagawa M. 2004. Effects of combination treatment with Losartan and Trandolapril on office and ambulatory blood pressures in non-diabetic renal disease: A COOPERATE-ABP substudy. *Am J Nephrol*, 24: 543-548.
- Neipp M, Karavul B, Jackobs S, Meyer zu Vilsendorf A, Richter N, Becker T, Schwarz A, Klempnauer J. 2006. Quality of life in adult transplant recipients more than 15 years after kidney transplantation. *Transplantation*, 81: 1640-1644.
- Oliveras A, Hurtado S, Vazquez S, Puig JM, Lloveras J. 2003. Efficacy and safety of doxazosin GITS in hypertensive renal transplant patients: Comparison of 8 and 4 mg. *Transplant Proc*, 35: 1732-1735.
- Oliveras A, Vazquez S, Hurtado S, Vila J, Puig JM, Lloveras J. 2004. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: modifiable parameters after active antihypertensive treatment. *Transplant Proc*, 36: 1352-1354.
- Opelz G, Döhler B. 2005. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am J Transplant*, 5: 2725–2731.
- Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J. 1999. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet*, 1: 334-342.
- Opelz G, Wujciak T, Ritz E. 1998. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*, 53: 217-222.
- Ozdemir FN, Guz G, Sezer S, Arat Z, Haberal M. 2000. Ambulatory blood pressure monitoring in potential renal transplant donors. *Nephrol Dial Transplant*, 15: 1038-1040.
- Peixoto AJ, White WB. 2002. Ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal disease: technical aspects and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11: 507-516.
- Pickering TG. 2005. Measurement of blood pressure in and out of the office. *J Clin Hypertens*, 7: 123-129.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. 2005. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the council on high blood pressure research professional and public education subcommittee. *J Clin Hypertens*, 7: 102-109.

- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Di Tommaso R, Di Mascio R, Manente BM, Caldarella MP, Cuccurullo F, Mezzetti A. 2005. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*, 18: 1422-1428.
- Pilecki T, Paczek L, Senatorski G, Wyzgal J, Zegarska J, Rowinski W, Szmids J. 2002. Effect of immunosuppressive treatment on diurnal profile of blood pressure. *Pol Merkuriusz Lekarski (Suppl)*, 13: 37-40.
- Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. 2005. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*, 16: 3027-3037.
- Portaluppi F, Montanari L, Massari M, Di Chiara V, Capanna M. 1991. Loss of nocturnal decline of blood pressure in hypertension due to chronic renal failure. *Am J Hypertens*, 4: 20-26.
- Punzi HA. 1998. Why ambulatory blood pressure monitoring? *Am J Health Syst Pharm (Suppl)*, 55: 12-16.
- Remuzzi G, Chiurciu C, Ruggenenti P. 2004. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). *Kidney Int (Suppl)*, 92: 90-96.
- Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. 2003. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol*, 14: 462-468.
- Ritz E. 2006. Diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 17: 481-490.
- Ruggenenti P, Perna A, Lesti M, Pisoni R, Mosconi L, Arnoldi F, Ciocca I, Gaspari F, Remuzzi G. 2000. Pretreatment blood pressure reliably predicts progression of chronic nephropathies. GISEN Group. *Kidney Int*, 58: 2093-2101.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G. 2005. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 365: 939-946.
- Schmidt K. 2006. Untersuchungen zu Knochenmineraldichteveränderungen nach Nierentransplantation [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

- Scholze J. 1999. Hypertonie. Risikokonstellationen und Begleiterkrankungen. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag.
- Schwartz GL, Turner ST, Moore JH, Sing CF. 2000. Effect of time of day on intraindividual variability in ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*, 13: 1203-1239.
- Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Simkova E, Kreisinger J, Feber J, Janda J. 2004. Ambulatory blood pressure monitoring in children after renal transplantation. *Transplant Proc*, 36: 1355-1356.
- Setterberg L, Elinder CG, Fored CM, Tyden G, Reinholt F. 2000. Area under the serum creatinine time-curve is a strong predictor of chronic renal allograft rejection. *Transplantation*, 69: 964-968.
- Siddiqi N, McBride M, Hariharan S. 2004. Similar risk profiles post-transplant renal dysfunction and long-term graft failure: UNOS/OPTN database analysis. *Kidney Int*, 65: 1906-1913.
- Song YS, Jung H, Shim J, Oh C, Shin GT, Kim H. 2007. Survival analysis of korean end-stage renal disease patients according to renal replacement therapy in a single center. *J Korean Med Sci*, 22: 81-88.
- Sorof JM, Poffenbarger T, Portman R. 2000. Abnormal 24-hour blood pressure patterns in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 35: 681-686.
- Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L, Fagard R. 1997. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension*, 29: 30-39.
- Steneshjem AE, Os I. 2004. Reproducibility of blood pressure variability, white coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press*, 13: 214-224.
- Suwelack B, Kobelt V, Erfmann M, Hausberg M, Gerhardt U, Rahn KH, Hohage H. 2003. Long-term follow-up of ACE-inhibitor versus P-blocker treatment and their effects on blood pressure and kidney function in renal transplant recipients. *Transpl Int*, 16: 313-320.
- Textor SC, Taler SJ, Larson TS, Prieto M, Griffin M, Gloor J, Nyberg S, Velosa J, Schwab S, Stegall M. 2003. Blood pressure evaluation among older living kidney donors. *J Am Soc Nephrol*, 14: 2159-2167.
- The GISEN Group. 1997. Randomized placebo-controlled trial of effect of Ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric,

- non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*, 349: 1456-1462.
- Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Oktay A, Akoglu E. 2003. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J Hum Hypertens*, 17: 239-244.
- Trenkwalder P, Hendricks P, Schöniger R, Rossberg J, Lydtin H, Hense HW. 1999. Hypertension as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in an elderly German population. *Eur Heart J*, 20: 1752-56.
- Trenkwalder P. 2000. Arterielle Hypertonie Teil 1: Definition – Pathogenese – Diagnose. *Internist*, 41: 41-55.
- Trenkwalder P. 2000. Arterielle Hypertonie Teil 2: Therapie. *Internist*, 41: 145-156.
- Tylicki L, Habicht A, Watschinger B, Hörl WH. 2003. Treatment of hypertension in renal transplant recipients. *Curr Opin Urol*, 13: 91-98.
- Uboldi De Capei M, Dametto E, Fasano ME, Messina M, Pratico' M, Rendine S, Segoloni G, Curtoni ES. 2004. Cytokines and chronic rejection: a study in kidney transplant long-term survivors. *Transplantation*, 77: 548-552.
- van Bommel T, Woittiez K, Blauw GJ, van der Sman-de Beer F, Dekker FW, Westendorp RG, Gussekloo J. 2006. Prospective study of the effect of blood pressure on renal function in old age: the Leiden 85-Plus Study. *J Am Soc Nephrol*, 17: 2561-2566.
- van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW, Boomsma F, Levi M, Man 't Veld AJ, Weimar W, Schalekamp M. 1996. Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients. *Hypertension*, 28: 304-307.
- Viklicky O, Matl I, Heemann UW. 1999. Chronic rejection of renal allografts. Part 1. Present knowledge of etiopathogenesis. *Cas Lek Cesk*, 138: 711-715.
- Vollmer WM, Appel LJ, Svetkey LP, Moore TJ, Vogt TM, Conlin PR, Proschan M, Harsha D. 2005. Comparing office-based and ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hum Hypertens*, 19: 77-82.
- Wadei HM, Amer H, Taler SJ, Cosio FG, Griffin M, Grande JP, Larson TS, Schwab TR, Stegall MD, Textor S. 2007. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, and resistive index. *J Am Soc Nephrol*, 18: 1607-1615.
- Weir MR. 2004. Blood pressure management in the kidney transplant recipient. *Adv Chronic Kidney Dis*, 11: 172-183.

- White WB, Giles T, Bakris GL, Neutel JM, Davidai G, Weber MA. 2005. Measuring the efficacy of antihypertensive therapy by ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting. *Am Heart J*, 151: 176-184.
- Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, 21: 1983-1993.
- Wolters HH, Heidenreich S, Dame C, Brockmann JG, Senninger N, Krieglstein CF. 2005. Living donor kidney transplantation: impact of differentiated immunosuppressive regimen. *Transplant Proc*, 37: 1616–1617.
- Yildirim A. 2006. The importance of patient satisfaction and health-related quality of life after renal transplantation. *Transplant Proc*, 38: 2831-2834.
- Zhang R, Leslie B, Boudreaux JP, Frey D, Reisin E. 2003. Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci*, 325: 202-208.

## **9. Anhang**

### **9.1 Posterpräsentationen**

- 28. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. – Deutsche Hypertonie-Gesellschaft in Hannover, 24. bis 27. November 2004  
(Bocker S, Bohlender J, Stein G)  
„Blood Pressure Screening by 24h-ABPM and Office Measurements during Long Term Follow-up after Kidney Transplantation“
- 36. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie in Saarbrücken, 17. bis 20. September 2005  
(Bohlender J, Bocker S, Stein G)  
„The Predictive Value of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Screening during Follow-up after Renal Transplantation“
- 15. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft in München, 19. bis 21. Oktober 2006  
(Bocker S, Bohlender J, Ott U, Stein G)  
„24h-ABDM und Sprechstundenblutdruck bei Nierentransplantierten im Langzeitverlauf“
- 30. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. – Deutsche Hypertonie-Gesellschaft in München, 22. bis 24. November 2006  
(Bocker S, Bohlender J, Ott U, Stein G)  
„24h-ABDM und Praxisblutdruckmessung bei Nierentransplantierten im Langzeitverlauf“

## 9.2 Datenerhebungsbogen

### Datenerhebungsbogen

Nr.	Name (Abk.)	Geburtsdatum (TT:MM:JJ)	Datum Tx (TT:MM:JJ)	Alter bei Tx (Jahre)	Geschlecht (m=1, w=2)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (berechnet)

#### Allgemeine Anamnese, renale Diagnosen

Chro- nische GN	Intersti- tielle Nephritis	Diabeti- sche Nephropa- thie	ischämische / benigne Nephrosklerose; hypertensive Nephroangiosklerose; Nierenarterienstenose	chronische Pyelonephritis	Polycystische Nierendege- neration	Z. n. Nephrektomie vor Tx *

1 = ja, 2 = nein; \* 0 = nein, 1 = unilateral, 2 = bilateral

#### Krankheitsdauer Hauptdiagnose (soweit bekannt; Jahre vor Tx)

--

Diabetes vor Tx	Diabetes nach Tx

1 = ja, 2 = nein

#### Tx-Anamnese

Tx-Anzahl (erstmal = 1)	Jahre an Dialyse vor Tx	Allograft (Cadaver = 1; Lebendspende = 2)	Panel- Reaktivität (zuletzt %)	Alter des Spenders (Jahre)	Geschlecht des Spenders (m=1, w=2)

	CMV (pos=1; neg=2)	HLA-A	HLA-B	HLA-DR	Mismatch HLA (A / B / DR)
Empfänger					
Spender					

#### Therapie mit Immunsuppressiva

ZR	Steroide	Cyclosporin A (Sandimmun)	Tacrolimus (FK 506)	Azathioprin (Imurek)	MMF- Mycophenolatmo- fetil (CellCept)	Sirolimus	andere .....
Initial							
1-3							
4-12							
13-36							
37-60							

1 = ja, 2 = nein

## Laborparameter

ZR	akute Abstos- sung (ja=1 nein=2 dgf=3)	Ge- wicht kg (hoch)	Hb mmol/l (hoch)	Hk % (hoch)	Se- Krea μmol/l (nied- rig)	CreaCl nach Cock- roft (ml/min)	Urin- V ml (hoch)	Prote- in im Urin mg/l (hoch)	Prote- in im Urin mg/die (hoch)	Echo LVED D mm (hoch)	Echo sept- um mm (hoch)	AMI (ja 1 nein 2)	CVI (ja 1 nein 2)
prä	---		---	---	---	---	---	---	---				
1-3													
4-6													
7-9													
10-12													
13-18													
19-24													
25-36													
37-48													
49-60													

## antihypertensive Medikation

ZR	Diureti- kum	ACE- Hem- mer	AT <sub>1</sub> - Blocker	Calcium- Antago- nisten	β- Blocker	α- Blocker	α/β- Blocker (Querto)	zentral	andere ..... ..... .....	resistent (≥ 3 Anti- HT; RR >140/90)
prä										
1-3*										
4-12										
13-24										
25-36										
37-48										
49-60										

1 = ja, 2 = nein; \* größte eingesetzte Kombination

Anmerkungen: .....



## Blutdruckmessungen

Monate	Tag syst.	Tag diast.	Tag MD	Tag PP	Tag HF	Nacht syst.	Nacht diast.	Nacht MD	Nacht PP	Nacht HF	Sprst syst	Sprst. diast.	Sprst. HF
1-3													
1-3													
4-6													
4-6													
7-9													
7-9													
10-12													
10-12													
13-15													
13-15													
16-18													
16-18													
19-21													
19-21													
22-24													
22-24													
25-36													
25-36													
37-48													
37-48													
49-60													
49-60													

### **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Stein danke ich für die Überlassung des Themas und die wertvollen kritischen Hinweise sowie die kontinuierliche und freundliche Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. habil. Bohlender bedanken. Auch durch sein Interesse an meiner Arbeit und seine konstruktive Hilfe wurde die Fertigstellung der Dissertation möglich.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. rer. nat. Vollandt und Frau Dipl.-Math. Brandstädt für die Einführung in die Arbeit mit Datenbanken und deren statistischer Auswertung.

Nicht zuletzt sei meiner Familie und meinem Freund für den allseitig gewährten Beistand während meiner gesamten Promotionszeit gedankt.

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswertung und Auswahl des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. G. Stein, Klinik für Innere Medizin der FSU Jena

Priv.-Doz. Dr. med. habil. J. Bohlender, Klinik für Innere Medizin am Klinikum Havelberg

Dr. rer. nat. R. Vollandt und Dipl.-Math. A. Brandstädt, Institut für medizinische Statistik der FSU Jena,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.